

Aus der Klinik für Neurologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Zerebrale Mikroblutungen in der 7 Tesla-
Magnetresonanztomographie: Eine QSM-Studie

D i s s e r t a t i o n

Zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Johanna Rotta
aus Bad Friedrichshall

Magdeburg 2022

Bibliographische Beschreibung:

Rotta, Johanna:

Zerebrale Mikroblutungen in der 7 Tesla-Magnetresonanztomographie: Eine QSM-Studie.

- 2022. – 81 Blatt, 16 Abbildungen, 6 Tabellen, 10 Anlagen.

Kurzreferat

Zerebrale Mikroblutungen (MB) treten im Rahmen verschiedener Pathologien und in der älteren Normalbevölkerung auf. MB gelten als Marker einer mikrovaskulären Schädigung. Die vorliegende Studie untersucht in einer Kohorte (n = 51) aus CSVD (*Cerebral small vessel disease*)-Patienten und gesunden Kontrollpersonen (CON), inwieweit sich die Detektion von MB in verschiedenen MRT-Sequenzen (T2*-w und QSM [*Quantitative Susceptibility Mapping*]) und Feldstärken (3T und 7T) unterscheidet. Hierfür wurden neuroradiologische Skalen und eine semiautomatisierte Erkennungssapp genutzt. Dabei wurden die CSVD-Patienten zuerst anhand bestehender bildgebungsbasierter Kriterien beruhend auf 3T T2*-MRT in drei Subgruppen eingeteilt: zerebrale Amyloidangiopathie (CAA), hypertensive Arteriopathie (HA) und Mischpathologie. Anhand der hochauflösenden 7T-MRT und der innovativen Nachbearbeitungsmethode QSM erfolgte dann eine Neuklassifizierung der Probanden mit verringerter Anzahl an Kontrollen (31 vs. 6) und vermehrt Mischpathologie-Patienten (7 vs. 21). Außerdem konnten in QSM 6,9% der als MB gewerteten Läsionen als Kalzifizierungen identifiziert werden. Auch die Detektion von Mikroblutungen mit venöser Verbindung war dank QSM möglich, diese stellten 14% der Gesamt-MB dar. Des Weiteren konnten signifikante Korrelationen zwischen der MB-Anzahl und neuropsychologischen Testergebnissen ermittelt werden.

Die Nutzung von QSM und Ultrahochfeld-MRT führt zu einer genaueren Darstellung von MB und zur Differenzierung von Kalzifizierungen und MB und ermöglicht damit eine veränderte Klassifizierung in CSVD-Subgruppen, die therapeutische Konsequenzen mit sich bringt.

Schlüsselwörter

Cerebral small vessel disease, zerebrale Mikroangiopathie, zerebrale Amyloidangiopathie, hypertensive Arteriopathie, zerebrale Mikroblutungen, Kalzifizierungen, Magnetresonanztomographie, Quantitative Susceptibility Mapping, 7 Tesla

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
1. Einführung.....	2
1.1. Sporadische zerebrale Mikroangiopathie	2
1.1.1 Zerebrale Amyloidangiopathie	3
1.1.2 Hypertensive Arteriopathie.....	4
1.1.3 Mischpathologie	5
1.2 Mikroblutungen als diagnostischer Marker der CSVD	5
1.3 MRT	6
1.3.1 Technischer Hintergrund.....	6
1.3.2 Suszeptibilitätsbasierte MRT-Sequenzen	7
1.3.2.1 T2*-Sequenz	7
1.3.2.2 QSM.....	7
1.3.2.3 Mikroblutungen in T2* und QSM.....	8
1.3.3 Feldstärken	9
1.3.3.1 3 Tesla- und 7 Tesla-MRT	9
1.3.3.2 Mikroblutungen in der 3 Tesla- und 7 Tesla-MRT	9
1.4 Kalzifizierungen	10
1.5 Venöse Gefäße	10
1.5.1 Venöse Gefäße und Mikroblutungen im Rahmen der CSVD.....	10
1.5.2 Darstellung venöser Gefäße in der MRT	10
1.6 Kognition	11
1.6.1 CSVD und kognitive Einschränkungen.....	11
1.6.2 Mikroblutungen als Marker des kognitiven Abbaus	11
1.7 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit.....	12
2. Material und Methoden.....	13
2.1 Studienteilnehmer.....	13
2.1.1 Charakteristika der Studienteilnehmer	13
2.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren	14
2.1.3 Neuropsychologische Einteilung der Studienteilnehmer	14
2.2 MRT-Protokoll	15
2.3 MRT-Prozessierung.....	16
2.4 MRT-Analyse.....	17
2.4.1 Semiautomatisierte App.....	17
2.4.2 Klassifizierung der Mikroblutungen.....	18

2.4.3	Klassifizierung der Kalzifizierungen	20
2.4.4	Visualisierung und Klassifizierung der Mikroblutungen mit venöser Verbindung	21
2.5	Statistische Auswertung	23
3.	Ergebnisse	25
3.1	Demografische und kardiovaskuläre Eigenschaften der Studienteilnehmer	25
3.2	Detektion von Mikroblutungen: Vergleich zwischen Sequenzen und Feldstärken.....	25
3.2.1	Mikroblutungen in 7T QSM	25
3.2.2	Vergleich zwischen QSM und T2*-w in 3T.....	26
3.2.3	Vergleich zwischen QSM und T2*-w in 7T.....	27
3.2.4	Vergleich T2*-w in 3 und 7T	28
3.2.5	Vergleich QSM in 3 und 7T	28
3.2.6	3T T2*-w vs. 7T QSM - Neuklassifizierung der Kohorte	29
3.3	Kalzifizierungen	30
3.3.1	Kalzifizierungen in 7T QSM.....	30
3.3.2	Unterschiede in den Subgruppen.....	31
3.3.3	Verhältnis Kalzifizierungen/MBges 7T T2*	31
3.4	Mikroblutungen mit venöser Verbindung in 7T QSM	33
3.4.1	Mikroblutungen mit venöser Verbindung in 7T QSM	33
3.4.2	Unterschiede in den Subgruppen.....	34
3.4.3	Verhältnis venöser Mikroblutungen an Gesamtzahl der Mikroblutungen	34
3.4.4	Detektion von Mikroblutungen mit venöser Verbindung: 3T vs. 7T QSM	36
3.5	Neuropsychologischer Status und Mikroblutungen in der 7 Tesla MRT	36
3.5.1	Unterschiede in den Subgruppen in 7T QSM	36
3.5.2	Korrelation neuropsychologischer Items mit der Anzahl an Mikroblutungen	37
4.	Diskussion	38
4.1	Detektion der Mikroblutungen: Vorteile von 7T und QSM	38
4.1.1	Vergleich der Sequenzen: QSM vs. T2*-w.....	38
4.1.2	Vergleich der Feldstärken: 3T vs. 7T.....	39
4.1.3	Stärken und Schwächen der Mikroblutungsdetektion in meiner Studie	40
4.1.4	Ausblick.....	41
4.2	Kalzifizierungen	42
4.3	Neuklassifizierung der Probanden mit Hilfe von 7T QSM	43
4.4	Mikroblutungen mit venöser Verbindung.....	44
4.5	Kognition und Mikroblutungen	45
4.6	Allgemeine Limitationen	47
4.7	Ausblick.....	48

Zusammenfassung.....	49
Literaturverzeichnis.....	50
Danksagungen.....	63
Ehrenerklärung	64
Darstellung des Bildungsweges	65
Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	67
Anhang	68

Anmerkungen:

- Teile dieser Dissertation wurden 2021 im Journal *Neurology* veröffentlicht (siehe Literaturverzeichnis). Verwendete Grafiken und Tabellen, die der Publikation entnommen sind, sind kenntlich gemacht.
- Die Arbeit an dieser Promotion wurde durch ein Promotionsstipendium der Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg unterstützt.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AD	Alzheimer's disease/Alzheimer Demenz
A β	Amyloid-beta
BMI	Body Mass Index
CAA	Cerebral amyloid angiopathy/zerebrale Amyloidangiopathie
CDR	Clinical Dementia Rating
CON	Kontrolle
cSS	Cortical superficial siderosis/kortikale superfizielle Siderose
CSVD	Cerebral small vessel disease/sporadische zerebrale Mikroangiopathie
CT	Computertomographie
DPWM	Deep and periventricular white matter
EPVS	Enlarged perivascular spaces/vergrößerte perivaskuläre Räume
GRE	Gradient echo/Gradienten-Echo-Sequenz
HA	Hypertensive Arteriopathie
ICC	Intraklassenkorrelationskoeffizient
ICH	Intracerebral hemorrhage/intrazerebrale Blutung
KN	Kognitiv normal
MARS	Microbleed Anatomical Rating Scale
MB	Mikroblutung(en)
MB _{ges}	Gesamtanzahl Mikroblutungen
MB _{ven}	Mikroblutung mit venöser Verbindung
MCI	Mild cognitive impairment/leichte kognitive Einschränkung
Mdn	Median
Misch	Mischpathologie/gemischte Pathologie
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MSDI	Multi-scale dipole inversion
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
posCAA	Possible/mögliche zerebrale Amyloidangiopathie
proCAA	Probable/wahrscheinliche zerebrale Amyloidangiopathie
QSM	Quantitative Susceptibility Mapping
RST	Radial Symmetry Transform
SD	Standard deviation/Standardabweichung
SNR	Signal-to-noise-ratio/Signal-zu-Rausch-Verhältnis
STRIVE	STAndards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging
SWI	Susceptibility-Weighted Imaging/Suszeptibilitätsgewichtete MRT-Sequenz
T	Tesla (Einheit der magnetischen Feldstärke)
T2*-w	T2*-gewichtete MRT-Sequenz
TE	Echo time/Echozeit
TIA	Transiente ischämische Attacke
TR	Repetition time/Repetitionszeit
WMH	White matter hyperintensities/Marklagerläsionen

1. Einführung

1.1. Sporadische zerebrale Mikroangiopathie

Die sporadische zerebrale Mikroangiopathie (*cerebral small vessel disease, CSVD*) umfasst eine Gruppe von Pathologien unterschiedlicher Ätiologie, die kleine Arterien, Kapillaren und Venolen des Gehirns betreffen. Die CSVD beschreibt ein Syndrom, das sich in klinischen Symptomen und neuroradiologischen Auffälligkeiten zeigt (Shi und Wardlaw 2016). Da es mit klinischen nicht-invasiven bildgebenden Verfahren im Grunde nicht möglich ist, die kleinen Gefäße des Gehirns darzustellen, bedient man sich zur Diagnostik der CSVD neuroradiologischer Marker, welche die durch Gefäßpathologien hervorgerufenen Schädigungen des Hirnparenchyms abbilden (Pantoni 2010). Sie umfassen gemäß der 2013 entwickelten STRIVE (*Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging*)-Kriterien (Wardlaw et al. 2013) spontane intrazerebrale Blutungen (*intracerebral hemorrhage, ICH*), zerebrale Mikroblutungen (*microbleeds, MB*), die kortikale superfizielle Siderose (*cortical superficial siderosis, cSS*), vergrößerte perivaskuläre Räume (*enlarged perivascular spaces, EPVS* oder Virchow-Robin-Räume), Marklagerläsionen (*white matter hyperintensities, WMH*), Hirnatrophie, kleine subkortikale Infarkte und Lakunen.

Die klinischen Symptome der CSVD sind vielfältig und reichen von Gangstörungen und kognitiven Einschränkungen bis hin zu Depressionen, Epilepsie und ischämischen wie hämorrhagischen Schlaganfällen (Charidimou et al. 2016, Pasi und Cordonnier 2020). Die neuroradiologischen Befunde können aber auch asymptomatisch auftreten und werden dann als „klinisch stille CSVD-Marker“ bezeichnet (Del Valdés Hernández et al. 2015, Shi und Wardlaw 2016). Die sporadische zerebrale Mikroangiopathie wird entsprechend oft als Zufallsbefund diagnostiziert (Vernooij et al. 2007, Cannistraro et al. 2019).

Die CSVD wird als Pathologie des gesamten Gehirns und als „dynamische Erkrankung“ beschrieben, deren Verlauf sich über die Zeit sehr unterschiedlich gestalten kann (Shi und Wardlaw 2016).

Die Gruppe der CSVD umfasst eine Reihe von unterschiedlichen Erkrankungen, deren Klassifizierung in verschiedene Untergruppen anhand von radiologischen und klinischen Kriterien vorgenommen werden kann. Die häufigste erworbene Form der zerebralen Mikroangiopathie ist hierbei die Hypertensive Arteriopathie (*hypertensive arteriopathy, HA*), die auch Hypertonie-/Alters-assoziierte oder nicht-Amyloid-assoziierte Mikroangiopathie genannt wird. An zweiter Stelle bezüglich der Häufigkeit ist die zerebrale Amyloidangiopathie (*cerebral amyloid angiopathy, CAA*) zu nennen (Litak et al. 2020). Im Folgenden werde ich auf diese beiden Formen der zerebralen Mikroangiopathie sowie eine jüngst in den Fokus der Forschung gelangte Mischform eingehen.

Neben den genannten Unterformen gibt es seltene genetische Varianten, die u.a. CADASIL (zerebrale autosomal-dominante Arteriopathie mit subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) und

1. Einführung

Morbus Fabry umfassen. Auch inflammatorische/immunvermittelte Mikroangiopathien im Rahmen einer systemischen Vaskulitis oder venösen Kollagenosen zählen zu den seltenen Ursachen der CSVD (Cannistraro et al. 2019).

1.1.1 Zerebrale Amyloidangiopathie

Die zerebrale Amyloidangiopathie ist durch eine Akkumulation von Amyloid- β (A β) in den Gefäßwänden charakterisiert. β -Amyloide sind Peptide, die aus einer unterschiedlichen Anzahl an Aminosäuren bestehen und dem Amyloid-Precursor-Protein entstammen (Thal et al. 2008). Für die Neuropathologie sind insbesondere Amyloid- β 40 (A β_{40}) und 42 (A β_{42}) von Bedeutung. Für die Pathogenese der CAA werden vor allem Störungen in der perivaskulären Drainage von A β verantwortlich gemacht (Greenberg et al. 2020). Besonders betroffen sind hierbei die Tunica Media und Tunica Adventitia leptomeningealer und kortikaler Arterien und besonders der Arteriolen des Gehirns (van Veluw et al. 2021), seltener auch die Wände von Kapillaren und Venen. Die Amyloid-Ablagerungen, die im Falle einer CAA hauptsächlich aus A β_{40} und zu einem deutlich geringeren Teil aus A β_{42} bestehen (Greenberg et al. 2020), sind am häufigsten im Okzipitallappen (Keage et al. 2009) zu finden. Die Ablagerungen in der Gefäßwand führen zu Rupturen, Mikroaneurysmen, einem gestörten Blutfluss (Litak et al. 2020), einer reduzierten A β -Elimination und damit zu einem sich selbst verstärkenden Kreislauf (Wang et al. 2021). MB treten hierbei nicht zwingend an Stellen vermehrter A β -Akkumulation auf; vielmehr scheint durch die Akkumulation ein dynamischer Prozess initiiert zu werden, der das Gefäßsystem an verschiedenen Stellen schädigt. Auch der Alzheimer-Demenz (*Alzheimer's disease, AD*) liegt eine Akkumulation von A β , hier vor allem von parenchymalem A β_{42} , zugrunde. Die Pathologien von CAA und AD überschneiden sich und treten häufig gemeinsam auf, Pantoni spricht in diesem Zusammenhang von der CAA als „einem Merkmal (*hallmark*) der Alzheimer-Demenz“ (Pantoni 2010). Während bei der neurodegenerativen AD eine durch A β und Tau-Neurofibrillen hervorgerufene Hirnschädigung vorliegt, beruht die Schädigung im Rahmen der CAA auf einer Gefäßdysfunktion, die sich neben einer parenchymalen Hirnschädigung auch als Blutung oder Ischämie manifestieren kann (Greenberg et al. 2020). Die Rolle der A β -Akkumulation wurde vielfach als Ursache kognitiver Einschränkungen nachgewiesen (Rentz et al. 2010, Farid et al. 2017, Bilgel et al. 2018, Jansen et al. 2018, Albrecht et al. 2020). Auch die Anzahl neuroradiologischer CSVD-Marker ist mit einer schlechteren kognitiven Funktion (Jiang et al. 2019) und die CAA mit einem schnelleren Voranschreiten des kognitiven Abbaus assoziiert (Arvanitakis et al. 2011, Boyle et al. 2015). Das höhere Alter ist ein Risikofaktor für die CAA: Über 50% der über 90-jährigen weisen diese Pathologie auf (McCarron und Nicoll 2004).

Die zerebrale Amyloidangiopathie lässt sich mit Hilfe der modifizierten *Boston Criteria* (Greenberg und Charidimou 2018) diagnostizieren. Die Kriterien werden fortwährend weiterentwickelt, eine

1. Einführung

neue Version der Kriterien (*Boston Criteria 2.0*) ist jüngst erschienen (Charidimou et al. 2022). Für die Diagnose einer „definitiven CAA“ (*definite CAA*) ist laut den modifizierten *Boston Criteria* eine postmortale Autopsie des Hirngewebes zwingend erforderlich. Die Diagnose einer „wahrscheinlichen CAA“ (*probable CAA*, proCAA) lässt sich bildgebungs-basiert stellen. Hierfür ist der Nachweis von multiplen Blutungen (ICH oder MB), die ausschließlich lobär/kortikal/kortikal-subkortikal auftreten, oder alternativ einer solchen Blutung in Kombination mit einer cSS in der Magnetresonanztomographie (MRT) oder der Computertomographie (CT) nötig. Die untersuchte Person muss ≥ 55 Jahre alt sein und eine andere Blutungsursache muss ausgeschlossen worden sein. Der Unterschied zur Diagnose einer „möglichen CAA“ (*possible CAA*, posCAA) liegt darin, dass bei Letzterer nur eine einzelne Blutung (ICH, MB, cSS) sichtbar sein muss, die beiden anderen Kriterien (Alter, andere Blutungsursache) müssen zusätzlich erfüllt sein.

Am häufigsten zeigt sich eine CAA klinisch durch akute intrazerebrale Blutungen (ICH) in lobärer Lokalisation (Samarasekera et al. 2012). 5 bis 20% der spontanen ICH in der alternden Bevölkerung werden der CAA zugeordnet. Es ist nicht möglich, die CAA kausal zu behandeln oder zu heilen, der Fokus der CAA-Therapie liegt in der Prävention der (wiederkehrenden) ICH (Kozberg et al. 2021). Die Krankheit ist daher als schwerwiegend zu werten.

1.1.2 Hypertensive Arteriopathie

Im Gegensatz zur CAA ist die Hypertensive Arteriopathie die deutlich häufigere Subgruppe der zerebralen Mikroangiopathien. Zu den Faktoren, die mit der HA vergesellschaftet sind, zählen das höhere Alter, die namensgebende arterielle Hypertension und bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Tabakrauchen und Diabetes mellitus.

Die Pathophysiologie der HA ist bestimmt durch einen Verlust an glatten Muskelzellen in der Tunica Media der kleinen Gefäße, der Proliferation von Fibroblasten und Kollagenablagerungen. Auf dem Boden dieser Veränderungen kommt es zur Hypertrophie der Gefäßwände und einer Lumenverengung (Li et al. 2018), die Gefäße werden unflexibel und gewundener. Typischerweise ist die Autoregulation der zerebralen Gefäße ebenso wie deren Compliance beeinträchtigt (Charidimou et al. 2016) und es kommt zu einer Durchlässigkeit (*leakage*) der Blut-Hirn-Schranke (Wang et al. 2021). Durch die eingeschränkte Endothelfunktion in Folge der beschriebenen Kaskade leidet im Verlauf die gesamte Mikrogefäßwand (Rosenblum 2008).

Die HA betrifft vor allem perforierende Endarterien in der tiefen grauen und weißen Substanz wie die Arteriae lenticulostriatae, die aus der Arteria cerebri media stammen (Pantoni 2010). ICH, ischämische Schlaganfälle und zerebrale MB im Rahmen einer HA sind deswegen vorwiegend in den tiefen Hirnregionen (Basalganglien, Thalamus, Pons) zu finden. Im Vergleich zur CAA haben ICH bei HA eine geringere Ausdehnung und auch das Rezidivrisiko ist mit 1-2% pro Jahr geringer (Charidimou

1. Einführung

et al. 2017, Smith und Romero 2018, Pasi et al. 2018). Klinisch manifestiert sich eine HA oft mit Symptomen der vaskulären Demenz und kognitiven Einschränkungen (Arvanitakis et al. 2016). Im Gegensatz zur CAA existieren für die HA keine eigenen Diagnosekriterien z.B. anhand definierter bildgebender Kriterien. Eine HA wird diagnostiziert, wenn bei entsprechendem klinischem Bild die *Boston Criteria* für eine CAA nicht erfüllt sind und sich in der MRT-Bildgebung die typischen radiologischen Auffälligkeiten so nicht zeigen.

Die Therapie ist symptomorientiert und umfasst die Blutdruckeinstellung, Reduktion des vaskulären Risikos und somit v.a. die Prävention der kognitiven Einschränkungen. Die Restriktion von Antikoagulanzen ist weniger strikt als bei einer CAA (Charidimou et al. 2017).

1.1.3 Mischpathologie

Patienten, die sowohl lobäre als auch tiefe ICH und/oder MB aufweisen, sind bisher unzureichend untersucht, obwohl in Studien 19% (Pasi et al. 2018), 23% (Smith et al. 2010), 26% (Blanc et al. 2019) bzw. 58% (Tsai et al. 2019) aller ICH-Patienten dieses gemischte Blutungsmuster (im Folgenden als Mischpathologie bezeichnet) aufweisen. Mischpathologie-Patienten ähneln in ihrer klinischen Manifestation HA-Patienten und ein schwerer arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus gelten als Risikofaktoren für Mischpathologie-MB (Pasi et al. 2018). Mischpathologie-Patienten weisen eine deutlich niedrigere Amyloidlast auf als CAA-Patienten. Gleichzeitig ist der Anteil an Mischpathologie-Patienten mit Hypertonie deutlich höher als in der CAA-Gruppe (Tsai et al. 2019). Es wurde außerdem untersucht, dass Personen mit gemischter Pathologie einen schnelleren kognitiven Abbau erfahren als jene mit ausschließlich lobären MB (Ding et al. 2017).

Man geht davon aus, dass Patienten mit einem gemischten Blutungsmuster entweder eine schwere Form der HA aufweisen oder eine Kombination aus HA und CAA vorliegt (Yakushiji et al. 2011, Pasi et al. 2018, Blanc et al. 2019, Jensen-Kondering et al. 2020, Gurol et al. 2020). Die Pathophysiologie hinter einer solchen kombinierten Störung könnte in einer primär durch die HA ausgelösten Drainagestörung liegen, die im Verlauf zu einer gestörten Amyloid-Clearance mit folgender vaskulärer Amyloid-Akkumulation führt (Kim et al. 2016). Weitere Studien, die eine genauere Zuordnung und Charakterisierung der Mischpathologie-Patienten möglich machen, sind dringend erforderlich, um eine adäquate Therapieführung vor allem in Bezug auf Antikoagulanzen zu planen.

1.2 Mikroblutungen als diagnostischer Marker der CSVD

MB sind kleine runde oder ovale Läsionen, die sich in der T2*- und SWI (*Susceptibility-Weighted Imaging*)-MRT hypointens darstellen. In verschiedenen Studien wurden MB in CSVD-Kohorten als akute, subakute oder chronische fokale Läsionen identifiziert, die aus akkumulierten Erythrozyten oder aus in Makrophagen gespeichertem Hämosiderin bestehen (Fazekas et al. 1999, Shoamanesh et

1. Einführung

al. 2011, van Veluw et al. 2016). Die genaue Pathophysiologie ist nicht geklärt, zudem wurden die Läsionen nur in wenigen Studien direkt histopathologisch als solche verifiziert (Schrug et al. 2010, Kövari et al. 2015, van Veluw et al. 2016). Die Korrelation von Bildgebung und Histologie ist auch bedeutsam, um echte MB von sogenannten *microbleed mimics*, Nachahmungen von MB wie z.B. Mikroaneurysmen, Mikrodissektionen und Mikrokalzifizierungen zu unterscheiden (Shoamanesh et al. 2011, Haller et al. 2018).

MB sind in vielen Fällen Vorboten von ICH, die für 10 bis 15% aller Schlaganfälle verantwortlich sind (Hostettler et al. 2019) und gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Ischämien assoziiert (Shoamanesh et al. 2017).

Auf der anderen Seite werden MB auch bei der neurodegenerativen AD gefunden (Brundel et al. 2012, Yates et al. 2014): 23% aller AD-Patienten weisen MB auf (Cordonnier und van der Flier 2011) und bei 90% der AD-Patienten sind in Post mortem-Autopsien gleichzeitig CAA- und AD-Läsionen zu finden (Attems 2005).

MB trete neben den genannten Pathologien auch in der gesunden Normalbevölkerung auf: Die Rotterdam-Studie konnte zeigen, dass 17,8% der 60- bis 69-jährigen MB in der MRT aufweisen. Mit steigendem Alter nimmt auch die Anzahl an MB zu, so dass die MB-Prävalenz bei den über 80-jährigen bei 38,8% liegt (Vernooij et al. 2008b). MB treten außerdem im Rahmen von Schädel-Hirn-Traumata, nach Strahlenbehandlung, bei infektiösen Endokarditiden und kritisch kranken Patienten auf (Puy et al. 2021).

MB sind zusammen mit ICH die wichtigsten Bildgebungsmarker, anhand deren Verteilung im Gehirn die Subtypen der CSVD diagnostiziert werden können (Gurol et al. 2020) und die zur Abschätzung der Ausprägung der zugrunde liegenden CSVD herangezogen werden können (Puy et al. 2021).

1.3 MRT

1.3.1 Technischer Hintergrund

Grundlage der MRT sind die Protonen im Kern von Wasserstoffatomen und ihre Eigenschaft, dem Kernspin, sich mit ihrer Masse m und einem magnetischen Moment B wie ein Kreisel um sich selbst zu drehen.

Variable Größen sind u.a. die Repetitionszeit (*repetition time*, TR), d.h. die Zeit zwischen zwei aufeinanderfolgenden Anregungen derselben Schicht und die Echozeit (*echo time*, TE), d.h. die Zeit zwischen Anregung und MR-Signal-Messung. Das MR-Signal kann durch das sogenannte „Bildrauschen“ gestört werden. Die Wechselwirkung zwischen dem MR-Signal und der Stärke des Rauschens wird als Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal-to-noise-ratio*, SNR) bezeichnet. Das Ziel jeder MR-Messung ist ein hohes SNR.

Der Begriff Pulssequenz beschreibt eine Abfolge von Hochfrequenz- und Gradientenpulsen, die als

1. Einführung

Schema die Messung der Daten eines MRT-Bildes ermöglicht. Bei der Gradientenecho-Sequenz (*gradient echo*, GRE) werden ausschließlich Gradientenspulen benutzt, um ein Echo zu erzeugen. Da der bei anderen Sequenzen genutzte zeitintensive Hochfrequenzimpuls bei GRE entfällt, sind sehr kurze Repetitionszeiten möglich. Die dadurch verkürzte Bildaufnahmezeit ist der große Vorteil der GRE-Pulssequenzen. Der Hochfrequenzimpuls korrigiert aber auch statische Magnetfeldinhomogenitäten. Durch seinen Wegfall ist das Magnetfeld bei GRE-Aufnahmen entsprechend inhomogener und damit anfälliger für Suszeptibilitätsartefakte (Weishaupt 2013). Die magnetische Suszeptibilität χ beschreibt die Magnetisierung eines Materials bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes. Paramagnetische Stoffe (wie z.B. Eisen in Blutungen und venösem Blut) haben eine positive Suszeptibilität, diamagnetische Stoffe (wie Kalzifizierungen) weisen eine negative Suszeptibilität auf (Ruetten et al. 2019). Unterscheidet sich die Suszeptibilität eines Stoffes von seiner Umgebung, erzeugt es wiederum Veränderungen im Magnetfeld und im MR-Signal (Schweser et al. 2010, Shams et al. 2015).

1.3.2 Suszeptibilitätsbasierte MRT-Sequenzen

1.3.2.1 T2*-Sequenz

Die T2*-gewichtete-Sequenz, eine GRE-Sequenz, die sehr empfindlich für Suszeptibilitätseffekte ist (Greenberg et al. 2009b), erfordert nach der Aufnahme keine weiteren Nachbearbeitungsschritte (*post-processing*). In der T2*-w-Sequenz werden sowohl Betrags (Magnituden)- als auch Phasenbilder aufgenommen. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit ist, wenn nicht anders angegeben, mit dem Begriff „T2*-w“ das T2*-gewichtete Magnitudenbild gemeint.

Die Darstellung der Suszeptibilitätsunterschiede in T2*-w hängt maßgeblich von der Wahl der Echozeit ab: Lange Echozeiten erlauben eine längere Dephasierung und erhöhen dadurch den Suszeptibilitätseffekt (Greenberg et al. 2009b).

T2*-w detektiert auch Kalzifizierungen, die in dieser Sequenz ebenso wie MB hypointens erscheinen und daher als *microbleed mimics* gelten (Greenberg et al. 2009b).

1.3.2.2 QSM

Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) ist eine Nachbearbeitungsmethode, die 2008 entstanden ist (Rocheffort et al. 2008) und in den letzten Jahre an Bedeutung gewonnen hat (Wang und Liu 2015, Pyatigorskaya und Santin 2021). QSM ist für Studien am Gehirn von besonderem Interesse, weil die Rekonstruktion eine lineare Beziehung zwischen der Voxelintensität und der Suszeptibilität herstellt und durch die über Phasedaten errechnete Suszeptibilitätsverteilung den Bildkontrast verstärkt. In der klinischen neuroradiologischen Anwendung spielt QSM bisher noch kaum eine Rolle, die Rekonstruktion wird aber voraussichtlich an Bedeutung gewinnen und perspektivisch in der Diagnostik verschiedener Erkrankungen eingesetzt werden (Wang und Liu 2015).

1.3.2.3 Mikroblutungen in T2* und QSM

Die Bestandteile einer Blutung (Desoxyhämoglobin, Methämoglobin und/oder Hämosiderin) sind paramagnetische Stoffe (Schweser et al. 2010). Die suszeptibilitätsbasierten MR-Sequenzen T2*-w und SWI gelten aktuell als Methode der Wahl zum Nachweis von MB (Reichenbach et al. 2015, Shams et al. 2015). Ein Vorteil von T2*-w ist, dass in histopathologischen Studien ein Zusammenhang zwischen T2*-w-hypointensen Läsionen und mikroskopischen hämorrhagischen Läsionen hergestellt wurde (Fazekas et al. 1999, Tatsumi et al. 2008). Hinsichtlich der MB-Detektion gilt: T2*-GRE ist T2-gewichteten Spin-Echo-Sequenzen überlegen (Greenberg et al. 1996, Hermier et al. 2001) und die von uns genutzte 3D-T2*-Sequenz ist der 2D-T2*-Sequenz überlegen (Vernooij et al. 2008a).

Ein Nachteil der T2*-Sequenz ist, dass die Größe der MB in dieser Sequenz überschätzt werden kann. Dies liegt am sogenannten *blooming effect*, der besagt, dass die in der T2*-w dargestellte Läsion größer erscheint als die tatsächliche Hämosiderinablagerung im Gehirn (Greenberg et al. 2009b). Der *blooming effect* hängt in T2*-w-MRT von der Wahl der Echozeit ab: Ist diese länger, ist das hypointense Signal größer (Liu et al. 2012). Ein weiterer Nachteil besteht darin, dass Suszeptibilitätseffekte in T2*-w nicht-lokal sind, das heißt, dass die in einem Voxel erfassten Effekte nicht nur aus demselben, sondern auch aus Voxeln in der Umgebung stammen können. Die gewonnenen Daten geben also nicht zwingend eine exakte Auskunft über das lokale Gewebe (Klohs et al. 2011). Diese Größenverzerrung erschwert neben der Überschätzung der tatsächlichen Größe auch die Unterscheidung nahe beieinander liegender MB.

QSM quantifiziert und lokalisiert die tatsächliche Anzahl an Suszeptibilitätsquellen genau (Beladi et al. 2012, Wang et al. 2017). Dadurch umgeht die QSM-Rekonstruktion die nicht-lokalen Phaseneffekte und den *blooming effect* und damit den Vergößerungseffekt. In **Abbildung 1** ist zu sehen, wie in T2*-w-MRT die Größe der MB mit längerer Echozeit zunimmt, während die Größendarstellung der MB in QSM unabhängig von der Echozeit ist.

QSM bildet die wahre Größe der MB genauer ab als T2*-w und SWI (Klohs et al. 2011) und erleichtert gleichzeitig die Unterscheidung von Blutungen und Venen (Liu et al. 2016).

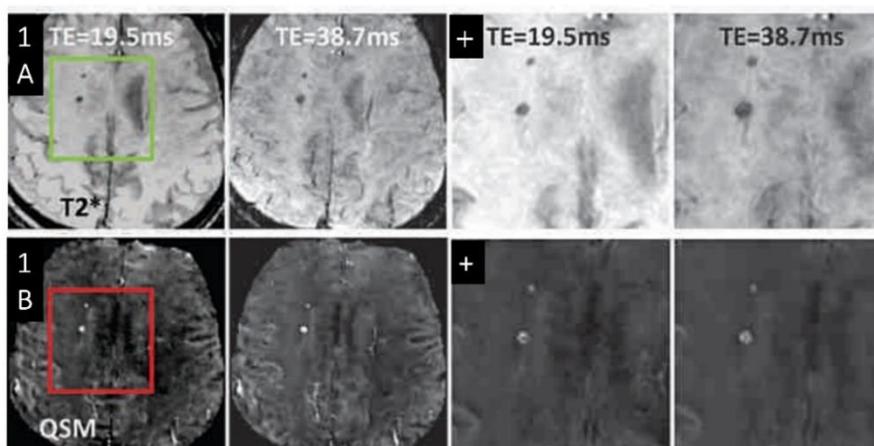


Abbildung 1: Detektion von MB in 3T mit unterschiedlicher Echozeit

Abb. 1A: Die Größe der MB nimmt in T2*-w mit längerer Echozeit zu.

Abb. 1B: In QSM ist diese Größenzunahme deutlich geringer ausgeprägt. Die mit (+) markierten Abb. sind Vergrößerungen der in A und B markierten Ausschnitte.

(Abb. aus Liu et al. 2012)

1.3.3 Feldstärken

1.3.3.1 3 Tesla- und 7 Tesla-MRT

1,5 Tesla ist die Standardfeldstärke der neuroradiologischen Untersuchung. 3 Tesla-MRT-Untersuchungen sind seit rund 20 Jahren im Einsatz und ein immer wichtiger werdender Teil der klinischen Routine (Springer et al. 2016). 7T-MRT-Geräte werden erst seit der Jahrtausendwende in der klinischen Forschung verwendet. Der in dieser Studie zum Einsatz gekommene 7T-Tomograph des Leibniz-Instituts für Neurobiologie an der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg war 2005 das erste Gerät dieser Feldstärke in Europa. Heute sind deutschlandweit 8 Ultrahochfeld-Tomographen und weltweit ungefähr 90 MRT-Geräte mit einer Feldstärke ≥ 7 Tesla im Einsatz (Cosottini und Roccatagliata 2021).

Bei höheren Magnetfeldstärken richten sich mehr Protonen entlang der Hauptachse des Magnetfeldes aus und die longitudinale Magnetisierung wird größer, das MRT-Signal verstärkt sich. Hierdurch wird auch das SNR größer (Weishaupt 2013). Ein Gewinn an SNR ist gewünscht und „kann in höhere räumliche Auflösung, kürzere Messzeiten oder Kontrastgewinn investiert werden“ (Speck 2012). Der SNR-Gewinn von 7T gegenüber 3T liegt etwa bei Faktor 2,3 (Speck 2012).

Suszeptibilitätseffekte nehmen mit steigender Feldstärke zu, was genutzt werden kann, um die Sensitivität gegenüber hämorrhagischen Läsionen zu erhöhen (Scarabino 2017). Mittels 7T-MRT ist es möglich, kleinste anatomische Strukturen und Veränderungen sichtbar zu machen, die in niedrigeren Feldstärken nicht nachweisbar wären (Benjamin et al. 2015).

1.3.3.2 Mikroblutungen in der 3 Tesla- und 7 Tesla-MRT

Die Sensitivität der MB-Detektion nimmt mit höheren MRT-Feldstärken zu (Conijn et al. 2010).

Gleichzeitig erschweren Suszeptibilitätseffekte anderer Hirnstrukturen wie z.B. die von Venen und der Basalganglien das Erkennen von MB in höheren Feldstärken.

Studien zur Detektion von MB in 3T und 7T zeigten: Die Diagnosesicherheit für MB in T2*-w-MRT war in 7T höher (Springer et al. 2016) und MB konnten in 7T besser dargestellt werden als in 3T (Obusez et al. 2018). Studien, die sich mit MB in QSM beschäftigten, verglichen verschiedene QSM-Techniken untereinander (Spincemaille et al. 2020, Chen et al. 2022), gingen jedoch nicht dezidiert auf die Unterschiede zwischen QSM und der Standard-Sequenz T2* in Ultrahochfeld- und 3T-MRT ein. Weiterhin waren in den genannten untersuchten Kohorten nur wenige CSVD-Patienten eingeschlossen.

1.4 Kalzifizierungen

Intrakranielle Kalzifizierungen sind definitionsgemäß Ablagerungen von kristallinem Kalzium im Parenchym des Gehirns (Wu et al. 2009). Sie haben in der T1- und T2-Sequenz kein einheitliches Signalverhalten und sind dadurch nicht zweifelsfrei als solche zu identifizieren (Deistung et al. 2013c). Deswegen ist die Computertomographie (CT) aktuell der Goldstandard zum Nachweis und zur endgültigen Diagnosestellung von intrakraniellen Kalzifizierungen (Azad et al. 2017).

Kalzifizierungen gelten als *microbleed mimics*, da beide Entitäten in konventionellen GRE-Magnitudenbildern (T2*-w) hypointens erscheinen (Tsushima und Endo 2006, Deistung et al. 2013c, Chen et al. 2014, Subramanian et al. 2020) und eine Unterscheidung mit Hilfe dieser Sequenz nicht möglich ist (Gupta et al. 2001). Klinisch ist eine Unterscheidung bedeutsam, da das Vorkommen von MB in bestimmten Hirnlokalisationen die Einteilung in eine CSVD-Subgruppe und damit auch eine mögliche ICH-(Rezidiv-)Prophylaxe zur Konsequenz hat. Die Nutzung der QSM bietet hierbei Hilfe und einen großen Vorteil: MB erscheinen in dieser Rekonstruktion dank der Nutzung der Phasebilder hyperintens, während Kalzifizierungen hypointens sind.

1.5 Venöse Gefäße

1.5.1 Venöse Gefäße und Mikroblutungen im Rahmen der CSVD

Die bisherige Forschung zur Pathophysiologie der CSVD hat sich auf Arteriolen und kleine Arterien konzentriert (Wu und Chen 2016) und legt nahe, dass MB hauptsächlich diesem Teil des Gefäßsystems entstammen (Fisher et al. 2010). Sowohl im Tiermodell für CAA und AD (Klakotskaia et al. 2018) als auch bei CAA-Patienten (Weller et al. 2009, Mendel et al. 2013) konnten allerdings auch Aß-Ablagerungen in kortikalen und leptomeningealen venösen Gefäßen nachgewiesen werden. Der Mechanismus dieser Ablagerungen ist nicht geklärt, zumal sich bisher wenige Studien mit dem Thema befassen haben (Mendel et al. 2013) und die Pathophysiologie venöser Aß-Akkumulationen folglich kontrovers diskutiert wird (Morrone et al. 2020). In einer Tierstudie wurde in Gefäßen, in denen Kollagenablagerungen (*venous collagenosis*) vorkamen, auch Aß nachgewiesen (Klakotskaia et al. 2018).

1.5.2 Darstellung venöser Gefäße in der MRT

Suszeptibilitätsunterschiede zwischen desoxygeniertem venösem Blut und dem Hirnparenchym führen zu einem starken Bildkontrast venöser Gefäße (Straub et al. 2022), welche sich in T2*-w hypointens darstellen (Reichenbach et al. 1997). In SWI besteht eine Limitation in der Darstellung venöser Gefäße darin, dass die Signalphase nicht-lokal ist, von der Orientierung des untersuchten Gefäßes abhängt und sich entsprechend unterschiedlich darstellt (Liu et al. 2015).

1. Einführung

QSM umgeht dieses Problem als Weiterentwicklung von SWI. Die Rekonstruktion zeichnet sich durch eine besondere Sensitivität gegenüber desoxygeniertem Hämoglobin aus (Fan et al. 2014, Wang und Liu 2015, Huck et al. 2019) und ermöglicht so eine verlässlichere Darstellung der venösen Gefäße. Die 7T-MRT ist durch das größere SNR und einer Auflösung im Submillimeter-Bereich den niedrigeren Feldstärken bezüglich der Darstellung kleiner Venen überlegen (Zwanenburg und van Osch 2017, Cocker et al. 2018).

1.6 Kognition

1.6.1 CSVD und kognitive Einschränkungen

Die CSVD ist eine der wichtigsten Ursachen kognitiver Dysfunktionen im Alter (Gorelick et al. 2011, Saridin et al. 2020), die sich oft durch Defizite in den Domänen der Exekutivfunktion und der Verarbeitungsgeschwindigkeit manifestiert (Prins et al. 2005, Lawrence et al. 2013, Hotz et al. 2021). Bildgebungsstudien legen einen Zusammenhang zwischen der Anzahl an CSVD-Läsionen und dem Ausmaß der Störung struktureller Netzwerke nahe (Lawrence et al. 2013, Valenti et al. 2017, Frey et al. 2021); allerdings wird diskutiert, inwieweit einzelne Läsionen wie MB einen direkten Einfluss auf die Kognition haben.

1.6.2 Mikroblutungen als Marker des kognitiven Abbaus

Verschiedene Studien haben den Zusammenhang zwischen einzelnen CSVD-Markern und kognitiven Einbußen untersucht, hierbei sind v.a. WMH und Lakunen als signifikante Faktoren benannt worden (Smith et al. 2011, Benjamin et al. 2014). In mehreren Studien wurde außerdem gezeigt, dass eine höhere Anzahl an MB (Seo et al. 2007, Yakushiji et al. 2008, Takashima et al. 2011, Poels et al. 2012, Sparacia et al. 2017) bzw. an CSVD-Bildgebungsmarkern (Jiang et al. 2019, Xu et al. 2021) mit schlechteren MMSE-Ergebnissen assoziiert ist. Die MMSE-Ergebnisse von AD-Patienten mit multiplen MB waren darüber hinaus schlechter als jene von AD-Patienten ohne MB (Goos et al. 2009). Das Vorliegen von MB wurde auch als Faktor für einen beschleunigten kognitiven Abbau der Patienten identifiziert (Liem et al. 2009, van Es et al. 2011, Chiang et al. 2015, Akoudad et al. 2016, Ding et al. 2017). Besonders erwähnenswert ist hierbei, dass dieser Zusammenhang unabhängig von anderen neuroradiologischen Merkmalen der CSVD bestand (Nannoni et al. 2022).

Auf der anderen Seite existieren Arbeiten, die den Einfluss von MB auf die Kognition als begrenzt einschätzen (Heringa et al. 2014) und keinen Zusammenhang zwischen MB und kognitiven Domänen nachweisen können (van der Vlies et al. 2012, Patel et al. 2013). Entsprechend kontrovers wird der Einfluss und Zusammenhang von MB und Kognition diskutiert.

1.7 Fragestellungen und Zielsetzung der Arbeit

Die häufigsten Subgruppen der CSVD werden anhand neuroradiologischer Marker klassifiziert. Die genaue Darstellung von Blutungen ist hierbei von entscheidender Bedeutung. Meine Arbeit beschäftigt sich mit der Darstellung von MB in verschiedenen Feldstärken (3 und 7T) und MRT-Sequenzen (T2*-w und QSM). Der Fokus der Arbeit besteht darin, zu untersuchen, ob mit Ultrahochfeld-MRT und QSM eine akkuratere Darstellung von MB und ihren neuroradiologischen Nachahmern möglich ist, inwiefern durch die verbesserte Darstellung eine neue Klassifizierung der Probanden durchführbar ist und wie der kognitive Status mit der Anzahl an MB korreliert. Des Weiteren untersuche ich den räumlichen Zusammenhang zwischen dem venösen System und MB. Vor diesem Hintergrund wurden folgende Fragen bearbeitet:

- Wie unterscheidet sich die Detektion von MB zwischen 7T und 3T (insgesamt und in den verschiedenen Hirnlokalisationen) jeweils in QSM und T2*-w?
- Ist es mittels QSM möglich, Kalzifizierungen als solche zu identifizieren und wie viele dieser Kalzifizierungen wurden zuvor als MB gewertet?
- Ist eine Neuklassifizierung der Kohorte auf Grundlage der 7T QSM im Vergleich zu 3T T2*-w möglich?
- Ist es möglich, mittels QSM MB mit direkter Verbindung zu einem venösen Gefäß zu detektieren?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl an MB und der kognitiven Leistung der Probanden?

2. Material und Methoden

2.1 Studienteilnehmer

2.1.1 Charakteristika der Studienteilnehmer

Die Studienkohorte bestand aus 51 älteren Personen, deren 7T-MRT-Aufnahmen zwischen Dezember 2016 und Juli 2018 angefertigt wurden.

Zwanzig dieser Probanden (**Tabelle 1**) wurden aus einer früheren 3T-MRT-Studie rekrutiert und wiesen neuroradiologische Zeichen einer CSVD auf. Die Studie widmete sich der Pathophysiologie der CSVD und wurde von der Universitätsklinik für Neurologie und dem Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) in Magdeburg durchgeführt. Einschlusskriterien, um an der 3T-Studie teilzunehmen, bestanden im Nachweis hämorrhagischer CSVD-Marker (MB, ICH oder cSS) (**Anhang 3**). Diese Marker wurden zuvor mittels eisensensitiver MRT-Sequenzen im Rahmen einer klinischen 1,5T-Untersuchung nachgewiesen.

Die gesunden älteren Kontrollpersonen wurden aus einem bereits bestehenden Pool kognitiv unauffälliger Studienteilnehmer des DZNE rekrutiert. Alle Kontroll-Teilnehmer waren zuvor mittels einer 3T-MRT mit T2*-gewichteter Sequenz als solche klassifiziert worden. Ausschlaggebend für die Klassifizierung als Kontrolle war das Fehlen von MB, ICHs und cSS (**Anhang 3**).

Da WMH ersten Grades (Fazekas et al. 1987) und Grad-1-EPVS in den Basalganglien und dem Centrum semiovale bei älteren Personen weit verbreitet sind (Schmidt et al. 1999), stellte das Vorkommen dieser Marker kein Ausschlusskriterium dar, um einen Teilnehmer als Kontrolle zu klassifizieren.

Die Ursprungseinteilung in die CSVD-Subgruppen (CAA, HA und Mischpathologie) erfolgte durch eine Fachärztin für Neurologie (Prof. Dr. Stefanie Schreiber, zehn Jahre Erfahrung) auf Grundlage von 3T-MRT-Aufnahmen entsprechend der STRIVE-Kriterien (Wardlaw et al. 2013) und ist mit den demographischen Daten der Gruppen in **Tabelle 1** aufgeführt.

Tabelle 1: Demographische Daten der untersuchten Kohorte basierend auf der Ursprungs klassifizierung (3T T2*-MRT)

	Gesamte Kohorte	Probable CAA	HA	Mischpathologie	Kontrollen
Anzahl	51	8	5	7	31
Alter (in Jahren, [SD])	70,5 Jahre [8,6]	71,6 [7,5]	76,4 [2,1]	70,3 [5,4]	69,4 [9,9]
Weiblich (%)	37	50	0	29	42
		CSVD-Patienten			
		20			
		72,4 Jahre [SD = 6,1], 30% weiblich			

2. Material und Methoden

Alle Studienteilnehmer erhielten vor der Ultrahochfeld-MRT eine 3T-MRT, auf deren Basis die Ursprungsklassifizierung durchgeführt wurde. Im Anschluss an die 7T-MRT folgten im Verlauf bei einigen Probanden oft mehrere 3T-MRT-Aufnahmen. Die von mir im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten 3T-MRT wurden bei 31 Probanden vor der 7T-MRT aufgenommen (mittlerer zeitlicher Abstand [SD] 10,3 Monate [13,2]). Bei 17 Probanden fand die von mir ausgewertete 3T-MRT mit einem mittleren zeitlichen Abstand [SD] von 5,8 [4,8] Monaten nach der 7T-MRT statt.

Bei allen 51 Studienteilnehmern wurden neurologische Erkrankungen, Drogen- und Alkoholabusus und zerebrovaskuläre Malformationen ausgeschlossen. Um kognitive Einschränkungen im Rahmen einer Depression (sogenannte Pseudodemenz) aufzudecken, wurde eine Kurzversion der *Geriatric Depression Scale* (GDS) (Yesavage et al. 1982) genutzt. Hierbei wurden bei zwei Studienteilnehmern (CAA = 1 und Mischpathologie = 1) erhöhte Werte (> 5 Punkte) und damit Hinweise auf eine Depression festgestellt. Im Anschluss konnte bei keinem der Studienteilnehmer eine Depression oder eine andere psychiatrische Erkrankung diagnostiziert werden.

Das Vorliegen von Kontraindikationen für die Durchführung einer 7T-MRT entsprechend des *German Ultra-high Field Imaging* (GUFi)-Netzwerkes stellte ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme dar. Alle Studienteilnehmer stimmten der Durchführung im Sinne der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes zu und wurden für die entstandenen Fahrtkosten entschädigt. Die vorliegende Studie wurde durch die Ethikkommission genehmigt (Ethikvotum 28/16 und 93/17).

2.1.2 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das kardiovaskuläre Risikoprofil wurde für alle 51 Studienteilnehmer erhoben. Blutdruckwerte über 130/80 mmHg wurden als arterielle Hypertension gewertet. Für die Diagnose eines Diabetes mellitus war ein Nüchternblutglucosewert > 7 mmol/l oder ein 2-Stunden-Wert von > 11,1 mmol/l im oralen Glucose-Toleranz-Test (oGTT) notwendig. Die Diagnose einer Hyperlipidämie konnte gestellt werden, wenn der LDL-Wert > 2,6 mmol/l oder der Triglyzerid-Wert > 1,7 mmol/l betrug. Des Weiteren wurde für jeden Teilnehmer der Body-Mass-Index (BMI) (kg/m²) ermittelt.

2.1.3 Neuropsychologische Einteilung der Studienteilnehmer

Bis auf 3 Kontrollpersonen wurden alle Studienteilnehmer neuropsychologisch untersucht. 48 Teilnehmer durchliefen eine umfangreiche Testbatterie bestehend aus ADAScog (*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive*), CDR (*Clinical Dementia Rating*), MMSE (*Mini Mental State Examination*), CVLT-II (*California Verbal Learning Test-II*), MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) und GDS (*Geriatric Depression Scale*). 6 Teilnehmer wurden am Tag der 7T-MRT neuropsychologisch untersucht. Bei 11 Probanden fand die Testung mit einem mittleren zeitlichen Abstand [SD] von 1,4 [2,1] Monaten vor der 7T-MRT statt. Bei einem Großteil der Kohorte (n = 31) wurde zuerst die 7T und

2. Material und Methoden

mit einem mittleren zeitlichen Abstand [SD] von 1,3 [2,4] Monaten die neuropsychologische Untersuchung durchgeführt. Für die Klassifizierung in drei Gruppen (kognitiv normal [KN], *mild cognitive impairment* [MCI] und Demenz) flossen die Ergebnisse des MMSE und des CDR ein: Der MMSE (Folstein et al. 1975) ist ein in der klinischen Praxis häufig angewandter Test zur Überprüfung kognitiver Einschränkungen. Maximal sind in diesem Test 30 Punkte erreichbar, eine höhere Punktzahl deutet auf eine bessere kognitive Leistung hin.

Das CDR (Hughes et al. 1982) ist ein strukturiertes Interview, das die kognitiven Funktionen in sechs Domänen erfasst: Gedächtnis, Orientierung, Problemlösung und Urteilsvermögen, Haus und Hobbies, Selbstversorgung und öffentliches Leben. Bei einer Gesamtpunktzahl von 0 handelt es sich um eine gesunde Person, bei einem CDR-Score von 0,5 wird von einer fraglichen Demenz, bei einem Wert von 1 von einer leichtgradigen Demenz, bei einem CDR-Wert von 2 von einer mittelgradigen und bei einem CDR von 3 von einer schweren Demenz ausgegangen.

Die Einteilung der Kohorte erfolgte entsprechend des *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* (ADNI) 3-Protokolls (University of Southern California et al. 2022) nach folgenden Kriterien:

- Kognitiv normal: MMSE-Score zwischen 26 und 30, CDR-Score von 0 (das CDR-Item „Gedächtnis“ muss mit 0 bewertet sein)
- *Mild cognitive impairment*: MMSE-Score zwischen 26 und 30, CDR-Score von 0,5 (das CDR-Item „Gedächtnis“ muss mit $\geq 0,5$ bewertet sein)
- Leicht ausgeprägte Demenz: MMSE-Score zwischen 20 und 26, CDR-Score von 0,5 oder 1

Bei zwei Personen (jeweils einem CAA- und einem Mischpathologie-Patienten) war die Zuordnung durch die oben genannten Kriterien nicht eindeutig möglich. In diesen Fällen wurde zur Klassifizierung der CDR herangezogen, da dieser kognitive Einschränkungen präziser erfasst als der MMSE (Lowe et al. 2015).

Die CSVD-Kohorte (n = 20) setzte sich aus 13 kognitiv normalen Patienten (CAA = 4, Mischpathologie = 4, HA = 5), 4 Patienten mit MCI (CAA = 2, Mischpathologie = 2) und 3 Patienten mit leicht ausgeprägter Demenz (CAA = 2, Mischpathologie = 1) zusammen. Alle untersuchten Kontrollpersonen (n = 28) waren kognitiv normal. Die Gesamtkohorte (n = 48) wurde in zwei Untergruppen unterteilt: Die Gruppe „kognitiv eingeschränkt“ umfasste Personen mit MCI und Demenz (n = 7, entspricht 15% der untersuchten Kohorte), die Gruppe „kognitiv normal“ die Probanden, deren kognitive Leistung als normal gewertet wurde (n = 41; 85% der Kohorte).

2.2 MRT-Protokoll

Alle Studienteilnehmer wurden mit einem 3T Siemens Verio-Gerät mit 32-Kanal-Array-Spule untersucht. Für die Zwecke meiner Studie wurden T1- und T2*-gewichtete Sequenzen verwendet.

2. Material und Methoden

Die weiteren Sequenzen (Fluid Attenuated Inversion Recovery [FLAIR], T2-gewichtete Sequenz, Diffusion Weighted Imaging [DWI]) dienen der Abschätzung der CSVD-Schwere (**Tabelle 2**). Die Gesamtdauer der 3T-Untersuchung betrug etwa 45 Minuten.

Die 7T-Aufnahmen wurden mit einem Siemens MAGNETOM Ultrahochfeld-MRT mit einer 32-Kanal Kopfspule durchgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug ca. 50 Minuten.

Tabelle 2: MRT-Parameter der 3T- und 7T-Aufnahmen

	T1-gewichtete Sequenz mit 3D magnetization-prepared rapid gradient echo (3D-MPRAGE)		T2*-gewichtete 3D gradient recalled echo (GRE) Sequenz		Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR-) Sequenz	T2-w turbo spin echo (TSE) Sequenz	Diffusion Weighted Imaging (DWI-) Sequenz
	3T	7T	3T	7T	3T	3T	3T
	Anatomische Übersichtsaufnahme		Nachweis von Eisen und Kalzifizierungen		Bewertung von Lakunen und WMH	Identifikation von perivascular spaces	Ausschluss kleiner subkortikaler Infarkte
Voxelgröße (mm ³)	1 x 1 x 1	1 x 1 x 1	1 x 1 x 2	0.35 x 0.35 x 1.5	1 x 1 x 1	0.5 x 0.5 x 2	1.8 x 1.8 x 5.0
Echozeit (ms)	4,37	2,89	20	9	395	73	72
Inversionszeit (ms)	1100	1050					
Repetitionszeit (ms)	2500	2250	28	18	5000	6500	8800
Flipwinkel	7°	5°	17°	10°		120°	
Empfängerbandbreite (Hz/pixel)	140	130	100	100	781	222	1190
GRAPPA (Faktor; Referenzlinien)	2; 24	2; 32	2;24		2; 24	2; 38	4; 80

2.3 MRT-Prozessierung

Mit QSM wird das sogenannte „inverse Problem“ gelöst, das darin besteht, dass das Magnetfeld der genauen Bestimmung der Suszeptibilitätsquellen im Wege steht (Schweser et al. 2016).

QSM ermöglicht die Darstellung des Gewebes unabhängig von den MR-Parametern und entsprechend der tatsächlichen räumlichen Ausdehnung der Läsion (Klohs et al. 2011).

Um *Quantitative Susceptibility Maps* zu gewinnen, wurden die bereits vorhandenen T2*-w-GRE images folgendermaßen rekonstruiert: Zuerst wurden komplexe Phasedaten mittels eines angepassten Algorithmus (Walsh et al. 2000) kombiniert. Im Anschluss erfolgte eine automatisierte Referenzkanal-Auswahl. Das *Phase-Unwrapping* der kombinierten Phasedaten wurde mit Hilfe einer

2. Material und Methoden

kontinuierlichen Laplace-Methode (Schofield und Zhu 2003) durchgeführt.

Durch die Nutzung des *Brain Extraction Tool* (Grenzwert 0,1) von FSL (FMRIB Software Library) (Smith 2002) entstand aus den Magnitudenbildern eine Maske des Gehirns, die dann auf die Phasebilder angewandt wurde. Das Hintergrundfeld wurde in zwei Schritten entfernt: Zuerst mit einem *Peeling*-Schritt der zweischichtigen *region of interest* und Laplace-Grenzwert (*Laplacian boundary value, LBV*) (Zhou et al. 2014) und darauffolgend mit Hilfe des durchschnittlichen kugelförmigen Wertes (*variable mean spherical value, vSMV*) (Li et al. 2011). Zuletzt wurde *multi-scale dipole inversion* (MSDI) (Acosta-Cabronero et al. 2018) ausgeführt, um QSM aus den im vorigen Schritt erhaltenen lokalen *field maps* zu rekonstruieren. Diese Bildbearbeitungsschritte sind in ihrer Anwendung komplex und unterliegen laufend Änderungen und Anpassungen (Reichenbach et al. 2015).

Da die Microbleed Detection App (siehe 2.4.1), welche ich für die Detektion von MB angewendet habe, ausschließlich hypointense Läsionen als potenzielle MB erkennen konnte, wurden die QSM MRT-Aufnahmen vor Einspeisung in die App mit Hilfe des Programms *fslmaths* (v 6.0.1 Analysis Group, Oxford, UK) invertiert (Woolrich et al. 2009) (**Abbildung 2.1**).

2.4 MRT-Analyse

2.4.1 Semiautomatisierte App

Neuroradiologisch wird von einer Mikroblutung gesprochen, wenn eine runde oder ovale Läsion in der T2*-gewichteten Sequenz hypointens erscheint und den charakteristischen *blooming effect* aufweist. In QSM muss sich eine solche Läsion hyperintens zeigen, um als Mikroblutung gewertet zu werden.

Die MRT-Scans jedes Teilnehmers wurden einzeln in 3T und 7T und in QSM und T2*-w mit Hilfe einer semiautomatisierten Detektionsmethode, der Microbleed Detection App, Version 2, 2016, (Kuijf et al. 2013) untersucht und die Anzahl an MB erfasst. Ich verwendete die App, um die Auswertungszeit zu verkürzen, die für die herkömmliche Detektion von MB in der 7T-MRT laut einer Studie ca. 30 Minuten beträgt (Kuijf et al. 2011, Kuijf et al. 2012).

Der erste Arbeitsschritt der App besteht darin, die einheitliche Segmentierung (*unified segmentation*) der T1-gewichteten Sequenz zu nutzen. Dies war nötig, um die weiße und graue Substanz voneinander zu unterscheiden. Als nächstes ermöglichten suszeptibilitätssensitive Sequenzen (in diesem Fall 3T und 7 Tesla T2*-w und QSM) es mir, MB zu erkennen. Das sogenannte 3D *radial symmetry transform* (RST) wurde von der App ausgeführt und erkannte hierbei kugelförmige Objekte. Jedem Voxel wurde ein *Radial Symmetry*-Wert entsprechend der Kugelförmigkeit seiner Umgebung zugeteilt (Kuijf et al. 2012).

2. Material und Methoden

Im Falle einer MB erhielt der Voxel in der Mitte der Blutung einen hohen Wert, weil die ihn umgebenden Voxel einen runden hypointensen Kreis darstellten (**Abbildung 2.2**).

Anschließend wurde ein Grenzwert für den *Radial Symmetry*-Wert festgelegt, in meiner Studie lag dieser bei 5. Alle Punkte, die diesen Grenzwert überschritten, wurden als potentielle MB gewertet. Hierdurch wurden jene Bereiche des Gehirns, die einen geringeren Wert (z.B. Gefäße) oder gar keinen solchen Value (z.B. unauffälliges Hirnparenchym) haben, nicht berücksichtigt. Nachdem die 3D-RST gebildet war, wurde für jede potenzielle MB-Lokalisation die minimale Intensitätsprojektion (*minimal intensity projection, minIP*) des entsprechenden Subvolumens berechnet. Dieser Schritt vereinfacht die Unterscheidung zwischen MB (rund) und typischen falsch-positiven Befunden wie Gefäßen (längliche Strukturen). Anschließend wurde eine 2D-RST in diesem Subvolumen ausgeführt, um zwischen MB und typischen falsch-positiven Läsionen, wie z.B. Gefäßen, zu differenzieren. Die 2D-RST verwendete die gleichen Einstellungen wie die 3D-RST. MB, die den gewählten Grenzwert in der 2D-RST nicht erreichten, wurden gelöscht. Durch diesen letzten Schritt wurde die endgültige Anzahl detektierter MB durch die App festgelegt.

2.4.2 Klassifizierung der Mikroblutungen

Um die in der Microbleed Detection App als MB gewerteten Läsionen als solche zu bestätigen, mögliche falsch-positive Markierungen zu löschen und gegebenenfalls nicht erkannte MB zusätzlich zu markieren, nutzte ich (jeweils für T2*-w und QSM in 3T und 7T) die Microbleed Scoring App, Version 2, 2016 (Kuijf et al. 2013). Die Microbleed Scoring App erlaubt eine Überprüfung der Ergebnisse der Microbleed Detection App, zur Veranschaulichung ist in **Abbildung 2.3** eine Ansicht der Benutzeroberfläche zu sehen. Um die Sensitivität der Mikroblutungserkennung im (Ultra-)Hochfeld-MRT so hoch wie möglich zu halten, wurde keine Mindestgröße für die MB festgelegt. Ich nutzte für alle Analysen die axiale Schichtung.

Anschließend klassifizierte ich die MB für jede MRT-Aufnahme mit der *Microbleed Anatomical Rating Scale* (MARS) (Gregoire et al. 2009) (**Anhang 1**). Ich teilte die MB als lobär (frontal, parietal, okzipital, insulär), tief (*deep and periventricular white matter* (DPWM), Basalganglien, Thalamus, Capsula interna, Capsula externa, Corpus callosum) und infratentoriell (Hirnstamm, Kleinhirn) ein. Zusätzlich wurde die Gesamtzahl an MB, jeweils für 3T und 7T und für T2*-w und QSM, erfasst. Die MARS nimmt eine Unterscheidung zwischen *possible* und *definite microbleeds* vor. Ich erfasste in meiner Studie ausschließlich *definite microbleeds*, also solche Läsionen, die ich zweifellos als MB identifizieren konnte.

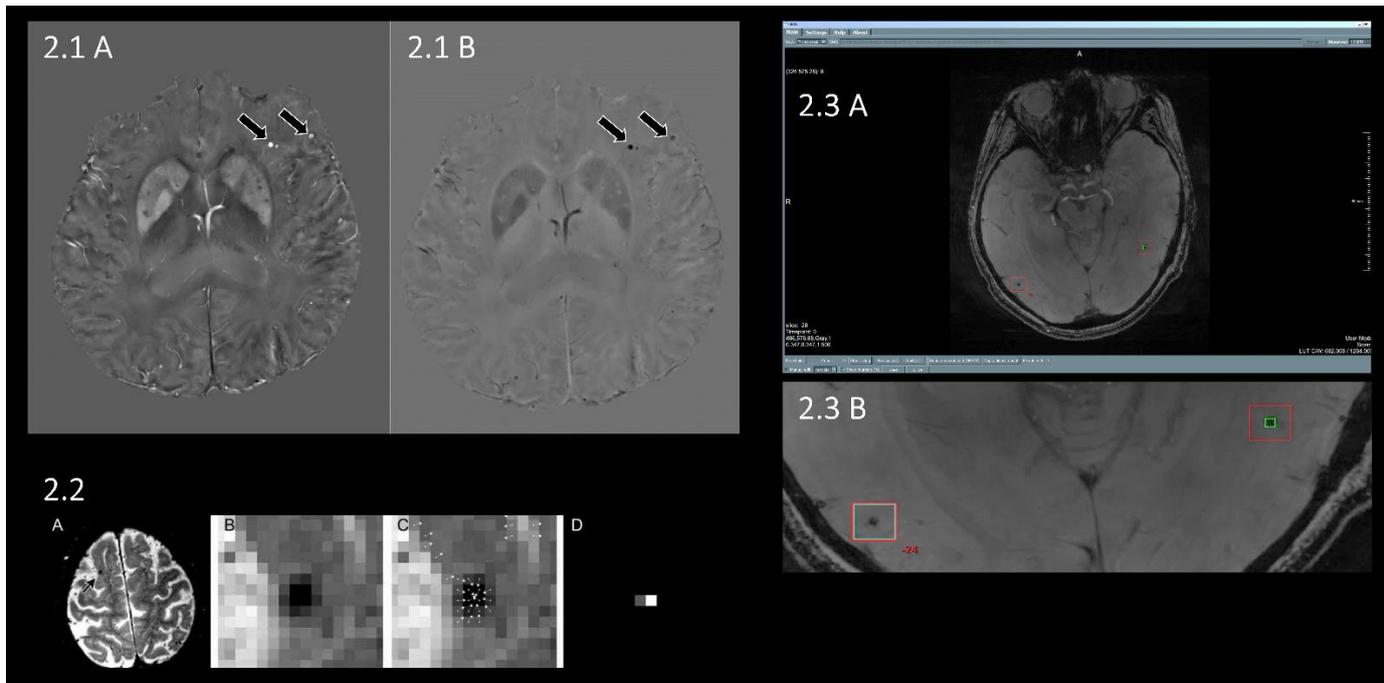


Abbildung 2: MRT-Prozessierung und -analyse

Abb. 2.1 A: Original-7T QSM-MRT eines CAA-Patienten, MB (Pfeile) sind hyperintens.

Abb. 2.1 B: Invertierte Version des linken Bildes, MB (Pfeile) sind nun hypointens und dadurch für die Microbleed Detection App als solche erkennbar.

Abb. 2.2 A: Mikroblutung in einer T2*-gewichteten 3T-MRT

Abb. 2.2 B: Vergrößerung dieser Mikroblutung

Abb. 2.2 C: Zwischenschritt der Radial Symmetry Transform. Zeigen viele Pfeile auf denselben Voxel, erhält dieser einen hohen Radial Symmetry Value.

Abb. 2.2. D: Ergebnis des Radial Symmetry Transform: In der Mitte der Mikroblutung wird ein hoher Wert abgebildet. (Abb. aus Kuijf et al. 2013)

Abb. 2.3 A: 7T T2*-w-Scan in axialer Ansicht

Abb. 2.3 B: In der Vergrößerung sind zwei markierte MB zu sehen. Die Mikroblutung in der linken Hirnhälfte ist manuell bestätigt (grüner Kasten), die Mikroblutung in der rechten Hemisphäre (roter Kasten) muss noch als solche von der Untersucherin bestätigt werden.

Um die Inter-Rater-Reliabilität zu bestimmen, wurden die Ergebnisse der Microbleed Scoring App von zwei verschiedenen Untersucherinnen (Johanna Rotta mit zwei Jahren Erfahrung und Dr. Valentina Perosa mit fünf Jahren Erfahrung) unabhängig voneinander bewertet. Die Inter-Rater-Reliabilität wurde jeweils für die MB-Gesamtanzahl und für die MB in den einzelnen Hirnlokalisationen (lobär, tief, infratentoriell) in 7T T2*-w- und QSM-MRT berechnet. Der Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) wurde auf Basis eines Modells (absolute Übereinstimmung, zweifach gemischt) berechnet. Alle erhobenen ICC-Werte (inkl. 95%-Konfidenzintervalle) lagen über dem Wert von 0,75 (**Tabelle 3**). Damit ist eine sehr gute Inter-Rater-Reliabilität gegeben (Cicchetti 1994).

Tabelle 3: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) mit 95%-Konfidenzintervall

Der ICC wurde nach einem Modell der absoluten Übereinstimmung, zweifach gemischt berechnet.

	ICC	95%-Konfidenzintervall
7T T2*-w lobär	0,955	0,921-0,975
7T T2*-w tief	0,877	0,784-0,930
7T T2*-w infratentoriell	0,981	0,967-0,989
7T T2*-w Gesamt	0,968	0,944-0,982
7T QSM lobär	0,863	0,752-0,924
7T QSM tief	0,864	0,757-0,924
7T QSM infratentoriell	0,963	0,931-0,980
7T QSM Gesamt	0,878	0,775-0,933

Für die Analysen bezüglich der Detektion von MB untersuchte ich für die verschiedenen Feldstärken und Sequenzen unterschiedliche Subgruppen der Gesamtkohorte. **Abbildung 3** gibt einen Überblick über die jeweils untersuchten Subgruppen.

2.4.3 Klassifizierung der Kalzifizierungen

Um Kalzifizierungen, die auf T2*-w-Aufnahmen fälschlicherweise als MB gewertet wurden, zu entdecken, verglich ich 7T T2*-w- und QSM-Aufnahmen in MRICron (CNRL, University of South Carolina, USA, <https://www.nitrc.org/projects/mricron>) direkt miteinander. Entsprechend klassifizierte ich eine Läsion als Kalzifizierung, wenn sie sich sowohl in T2*-w- als auch in QSM hypointens darstellte (**Abbildung 5.1**).

Zur Einteilung in die verschiedenen Hirnregionen verwendete ich auch hier die MARS-Skala. Ich bildete dann das Verhältnis der in 7T QSM erkannten Kalzifizierungen an den in 7T T2*-w- ermittelten MB (im Folgenden mit MB_{ges7T T2*} abgekürzt) für jede Hirnregion und für die Gesamtzahl. Dieses Verhältnis wird im Folgenden mit Kalzifizierungen/MB_{ges7T T2*} beschrieben. **Abbildung 4.1** zeigt die Vorgehensweise und die betrachtete Kohorte.

2. Material und Methoden

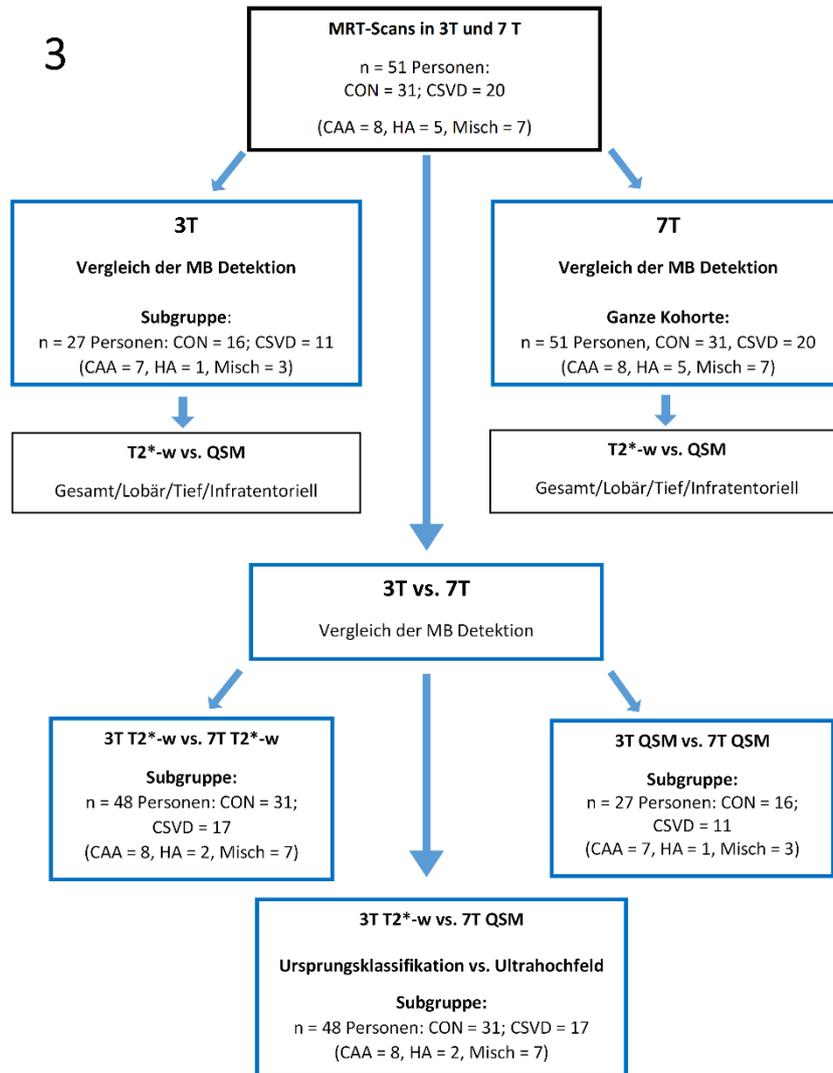


Abbildung 3: Untersuchte Subgruppen der verschiedenen MRT-Analysen

2.4.4 Visualisierung und Klassifizierung der Mikroblutungen mit venöser Verbindung

Die QSM-Rekonstruktion macht Desoxyhämoglobin sichtbar und ermöglicht dadurch eine zuverlässige Darstellung der zerebralen Venen. Im vorliegenden Fall wurde zusätzlich *MSDI* als Algorithmus zur Rekonstruktion benutzt, welches die Darstellung venösen Blutes gezielt verbessert (Acosta-Cabronero et al. 2018). Mit Hilfe von MRICron wurden die 7T QSM-Aufnahmen eines jeden Studienteilnehmers analysiert. Durch die exakte und hochauflösende Darstellung des venösen Systems war es uns möglich, jene MB zu identifizieren, die eine direkte Verbindung zu einer Vene aufweisen (**Abbildung 5.2**). Um sicherzustellen, dass die entsprechende Läsion eine MB ist, verglich ich die QSM-MB mit der entsprechenden Läsion in T2*-w, in der der typische *blooming effect* sichtbar sein musste. MB mit direkter venöser Verbindung wurden als solche klassifiziert, wenn die Verbindung in mindestens einer Schicht sichtbar war. Ich erhob die Anzahl und Lokalisation (analog

2. Material und Methoden

zum in Kapitel 2.4.2 beschriebenen Vorgehen) dieser MB. Lobäre MB wurden weiterhin als kortikal oder nicht kortikal eingeteilt. Anschließend wurde die Gesamtzahl aller MB mit venöser Verbindung pro Teilnehmer erfasst.

Die Anzahl venöser MB eines jeden Studienteilnehmers wurde dann mit der Gesamtzahl der ermittelten MB verglichen. Das entsprechende Verhältnis wird im Folgenden MB_{ven}/MB_{ges} genannt. Die Subgruppenunterschiede wurden ebenfalls anhand der 7T QSM-MRT berechnet.

Um zu überprüfen, ob 7T in der Detektion venöser MB Vorteile gegenüber 3T QSM bietet, verglich ich die Anzahl der detektierten MB in beiden Feldstärken an einer Subgruppe der Kohorte. Die einzelnen Schritte sind in **Abbildung 4.2** zusammengefasst. Ich visualisierte außerdem alle MB eines jeden Studienteilnehmers separat dreidimensional mit Hilfe von MeVisLab (MeVis, Bremen, Deutschland, <https://www.mevislab.de>) und markierten die einzelnen Läsionen als MB mit oder ohne venöse Verbindung.

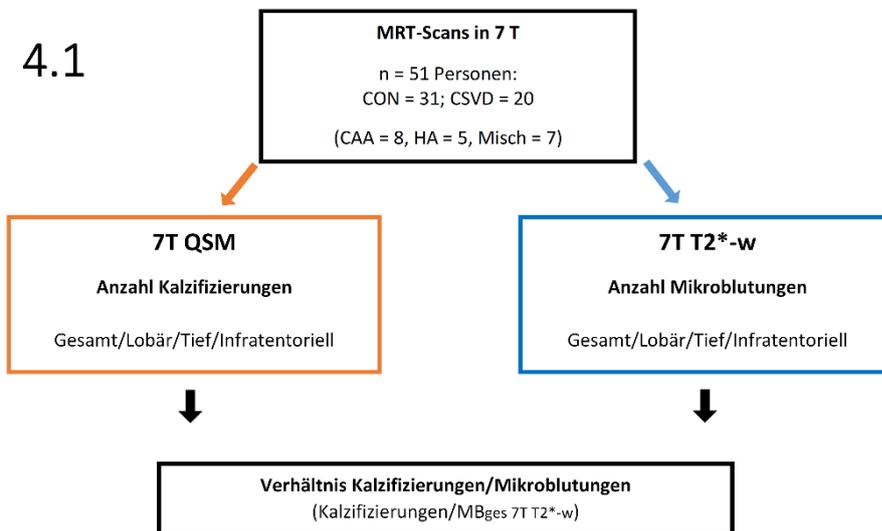


Abbildung 4:
Ablauf der MRT-
Analysen zu
Kalzifizierungen
und MB mit
venöser
Verbindung

Abb. 4.1: Ablauf
der Analyse zu
Kalzifizierungen
in der 7T-MRT

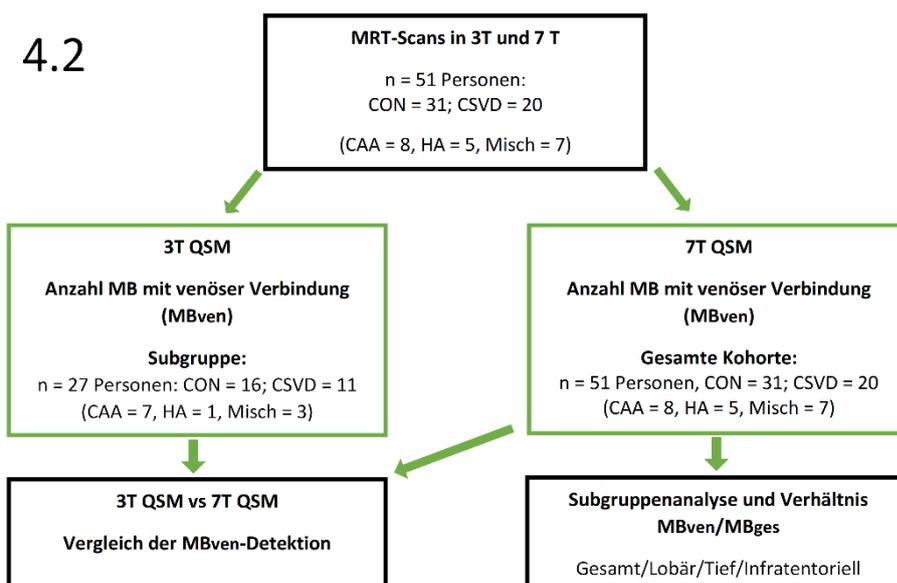


Abb. 4.2:
Untersuchte
Subgruppen in
der Detektion
venöser MB

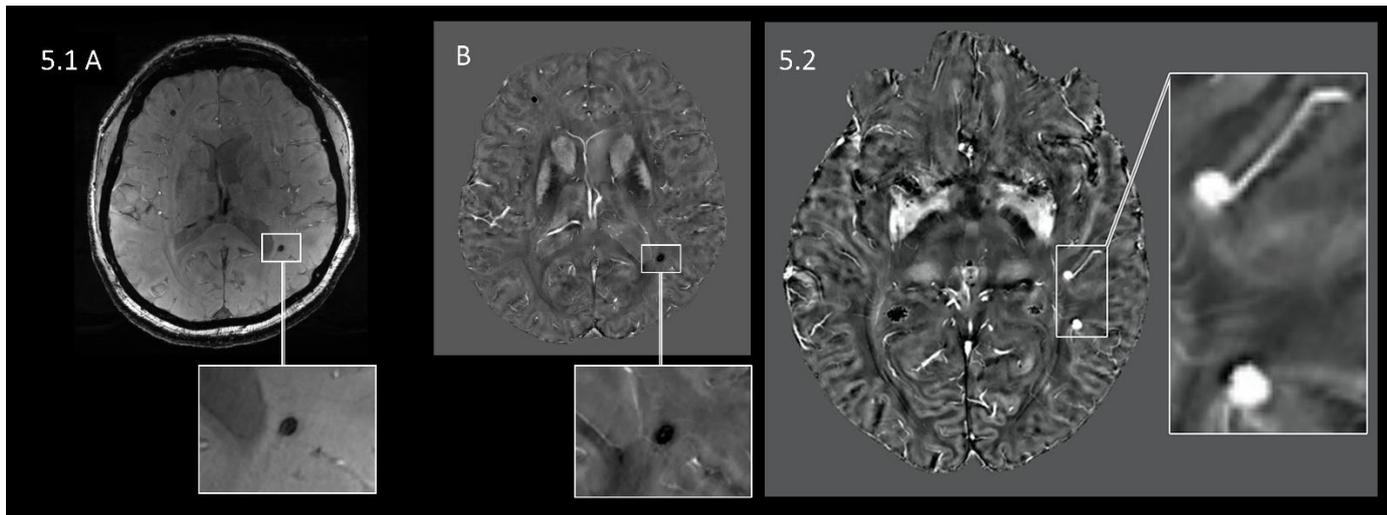


Abbildung 5: Darstellung von Kalzifizierungen und MB mit venöser Verbindung

Abb 5.1: Vergleich der Darstellung von Kalzifizierungen zwischen T2*-w- und QSM

Abb. 5.1 A: 7T T2*-w, die Läsion links temporal (Vergrößerung) stellt sich hypointens dar und kann aufgrund ihres Erscheinens für eine MB gehalten werden.

Abb. 5.1 B: Da sie sich in der QSM auch hypointens darstellt, handelt es sich um eine Kalzifizierung.

Abb 5.2: Beispiel einer Mikroblutung mit venöser Verbindung in 7T QSM.

In der Vergrößerung ist eine MB (hyperintens) zu sehen, die eine direkte Verbindung zu einem venösen Gefäß aufweist. (Abb. aus Rotta et al. 2021)

2.5 Statistische Auswertung

Die Normalverteilung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft. Da die erhobenen Daten keine Normalverteilung aufwiesen, wurden zur statistischen Analyse nicht-parametrische Tests verwendet.

Um Unterschiede in der Detektion von MB zwischen 3T- und 7T-Aufnahmen in T2*-w und QSM zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test als nicht-parametrischer Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Folgende Untersuchungen wurden auf diese Weise jeweils für die MB-Gesamtzahl und die Anzahl in lobären, tiefen und infratentoriellen Hirnregionen verglichen:

- 3T: QSM vs. T2*-w
- 7T: QSM vs. T2*-w
- T2*-w: 3T vs. 7T
- QSM: 3T vs. 7T
- 3T T2*-w vs. 7T QSM

Um CSVD-Probanden und Kontrollen bezüglich der Anzahl der erfassten MB in 7T QSM zu vergleichen, wendete ich den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben an. Unterschiede im Auftreten von MB in 7T QSM zwischen den Subgruppen (CAA, HA, Mischpathologie, CON) ermittelte ich mittels Kruskal-Wallis-Tests mit Dunn-Bonferroni Post-hoc-Tests für unabhängige Stichproben.

2. Material und Methoden

Das Auftreten von MB mit venöser Verbindung zwischen den CSVD-Untergruppen (CAA, HA, Mischpathologie) verglich ich ebenfalls mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests. Ich verwendete dieses statistische Mittel für jede der oben genannten Hirnlokalisationen (lobär, tief, infratentoriell) und für das Verhältnis MB_{ven}/MB_{ges} an. Die Unterschiede im Vorkommen von Kalzifizierungen zwischen CSVD-Patienten und Kontrollen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Zur weiterführenden Analyse der Subgruppenunterschiede sowie für die Analyse der Unterschiede im Verhältnis Kalzifizierungen/ MB_{ges} verwendete ich Kruskal-Wallis-Tests.

Die neuropsychologische Einteilung der Kohorte wurde genutzt, um mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests Unterschiede innerhalb der gebildeten Gruppen (Kognitiv normal vs. Kognitiv eingeschränkt) hinsichtlich der Anzahl an MB in 7T QSM zu untersuchen. Subgruppenanalysen (KN vs. MCI vs. Demenz) erfolgten durch Kruskal-Wallis-Tests. Des Weiteren berechnete ich Spearman-Korrelationen zwischen den erhobenen Punktzahlen in der MMSE und dem CDR und der Anzahl der ermittelten MB in 7T QSM (jeweils gesamt/lobär/tief/infratentoriell). Die Einschätzung des Ausmaßes der Korrelation erfolgte nach Cohen (Cohen 1988). Alle statistischen Auswertungen dieser Studie wurden mit SPSS Version 23 (IBM) durchgeführt. Ergebnisse wurden bei $p \leq 0,05$ (mit * markiert) als statistisch signifikant betrachtet. Ich nahm hierbei folgende weitere Unterteilung vor: hoch signifikant bei $p \leq 0,01$ (mit ** markiert) und höchst signifikant bei $p \leq 0,001$ (mit *** markiert).

3. Ergebnisse

3.1 Demografische und kardiovaskuläre Eigenschaften der Studienteilnehmer

Bezüglich der demografischen und kardiovaskulären Eigenschaften der Studienteilnehmer konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede ermittelt werden (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: kardiovaskuläres Risikoprofil der einzelnen Subgruppen

Die Werte sind als Durchschnitt (mit Standardabweichung) oder als % angegeben. Zur Berechnung der Gruppenunterschiede wurden Kruskal-Wallis-Tests angewandt. (Tab. aus Rotta et al. 2021)

	CAA (n = 8)	HA (n = 5)	Misch- pathologie (n = 7)	Kontrollen (n = 31)	Gruppenunterschiede
Alter (in Jahren, [SD])	71,6 [+/- 7,5]	76,4 [+/- 2,1]	70,3 [+/- 5,4]	69,4 [+/- 9,9]	H(3) = 3,93, p = 0,27
weiblich (%)	50	0	29	42	H(3) = 3,96, p = 0,27
BMI (kg/m², [SD])	26,8 [+/- 2,4]	26,3 [+/- 4,8]	27,8 [+/- 3,9]	25,2 [+/- 2,4]	H(3) = 4,51, p = 0,21
Diabetes mellitus (%)	13	40	43	10	H(3) = 5,92, p = 0,12
Arterielle Hypertension (%)	100	80	100	52	H(3) = 10,42, p = 0,015 Post-hoc-Tests nicht signifikant
Hyperlipidämie (%)	50	80	71	39	H(3) = 4,20, p = 0,24

3.2 Detektion von Mikroblutungen: Vergleich zwischen Sequenzen und Feldstärken

3.2.1 Mikroblutungen in 7T QSM

Erwartungsgemäß wiesen CSVD-Probanden in 7T QSM (Mdn = 12) mehr MB auf als Kontrollpersonen ((Mdn = 1), U = 539,50, p ≤ 0,001, z = 4,48, r = 0,63). Anschließend verglich ich die Detektion der MB innerhalb der Subgruppen. Diese Analysen ergaben signifikante Unterschiede (**Anhang 6**): CAA-Patienten und Mischpathologie-Patienten zeigten eine höhere MB-Gesamtzahl als Kontrollen (**Abbildung 6**). CAA- und Mischpathologie-Patienten zeigten definitionsgemäß mehr lobäre MB als HA-Patienten und als Kontrollen. Die Anzahl an lobären MB lag auch bei Mischpathologie-Patienten höher als bei Kontrollpersonen. In tiefen Hirnregionen konnten mehr MB in der Gruppe der Mischpathologie-Patienten als in der Gruppe der Kontrollen gefunden werden. In infratentoriellen Hirnregionen zeigten Mischpathologie-Patienten mehr MB als CAA-Patienten und Kontrollen.

Anhang 2 zeigt eine übersichtliche Auflistung aller Vergleiche in den verschiedenen Sequenzen und

3. Ergebnisse

Feldstärken. Die Analyse von Subkohorten ergab sich aus der Verfügbarkeit der entsprechenden MRT-Scans.

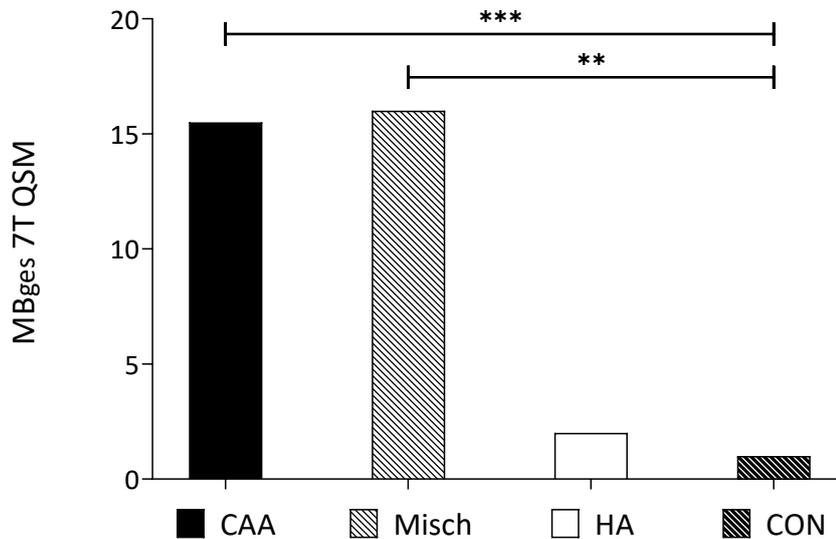


Abbildung 6: Gesamtanzahl der Mikroblutungen in der 7 Tesla QSM-MRT

Angegeben ist der Median pro Subgruppe, signifikante Gruppenunterschiede sind mit $**p \leq 0,01$; $***p \leq 0,001$ markiert.

3.2.2 Vergleich zwischen QSM und T2*-w in 3T

Die Subgruppe an Studienteilnehmern, die für diese Analyse herangezogen wurde, umfasste 27 Personen (CAA = 7, HA = 1, Mischpathologie = 3, CON = 16; mittleres Alter zum Zeitpunkt der 3T-MRT 71,6 Jahre [SD 6,1], 44% weiblich). Beispielhaft ist in **Abbildung 7** die 3T-MRT in T2*-w und QSM einer Kontrollperson gezeigt.

Die Gesamtzahl detektierter MB war in 3T QSM signifikant höher als in 3T T2*-w. Auch im Vergleich der in lobären Hirnlokalisationen gefundenen MB zeigten sich in 3T QSM signifikant mehr MB als in 3T T2*-w. In tiefen und infratentoriellen Hirnregionen waren die Unterschiede in der Detektion von MB zwischen 3T QSM und 3T T2*-w statistisch nicht signifikant. Im Anhang sind die Unterschiede in der Anzahl der MB für die verschiedenen Vergleiche als Violinen-Plots (**Anhang 4**) mit dazugehöriger Statistik (**Anhang 5**) dargestellt.

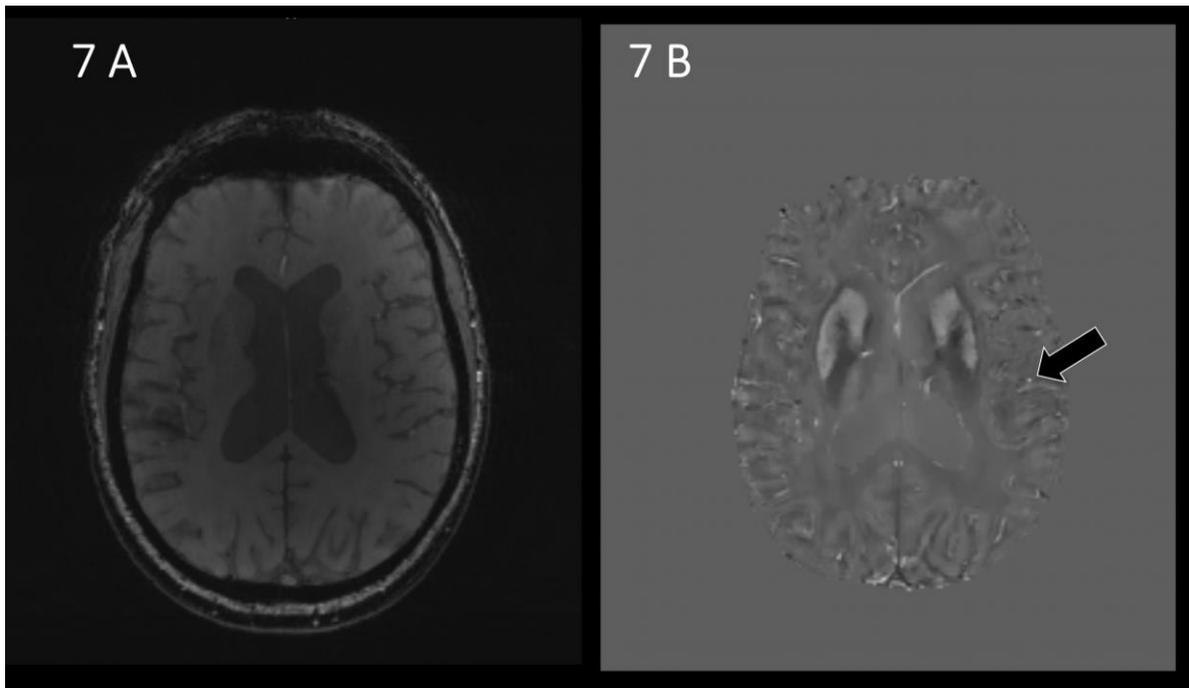


Abbildung 7: 3T-MRT-Aufnahmen einer Kontrollperson in T2*-w und QSM

Abb. 7A: in 3T T2*-w ist keine MB zu erkennen.

Abb. 7B: in 3T QSM findet sich links temporal eine hyperintense Läsion (Pfeil).

3.2.3 Vergleich zwischen QSM und T2*-w in 7T

Die vergleichenden Analysen zwischen QSM und T2*-w im ultrahochauflösenden 7T-MRT wurden an der gesamten Kohorte (n= 51, CAA = 8, HA = 5, Mischpathologie = 7, CON = 31, mittleres Alter 71,1 Jahre [SD = 8.4], 33 % weiblich) durchgeführt. In **Abbildung 8** ist die 7T-Aufnahme eines CAA-Patienten in T2*-w und QSM zu sehen.

Die Gesamtzahl der detektierten MB war in 7T QSM signifikant höher als in 7T T2*-w. Die Analyse in lobären Hirnregionen zeigte ebenfalls eine statistisch signifikante Überlegenheit in der Detektion von MB in 7T QSM im Vergleich zu 7T T2*-w. In den tiefen Hirnregionen konnte kein signifikanter Unterschied im Auffinden von MB im Vergleich zwischen 7T QSM und 7T T2*-w ermittelt werden. Auch in infratentoriellen Regionen wurde im Vergleich zwischen 7T QSM und 7T T2*-w keine signifikanten Unterschiede festgestellt (**Anhang 4 und 5**). Im Anschluss verglich ich die Unterschiede in der MB-Detektion zwischen 7T QSM und 7T T2*-w in der Gruppe der CSVD-Patienten: Hier zeigte sich, dass in der 7T QSM-MRT signifikant mehr MB gefunden wurden als in 7T T2*-w. Auch in der Kontrollgruppe konnten in 7T QSM signifikant mehr MB gezählt werden als in 7T T2*-w.

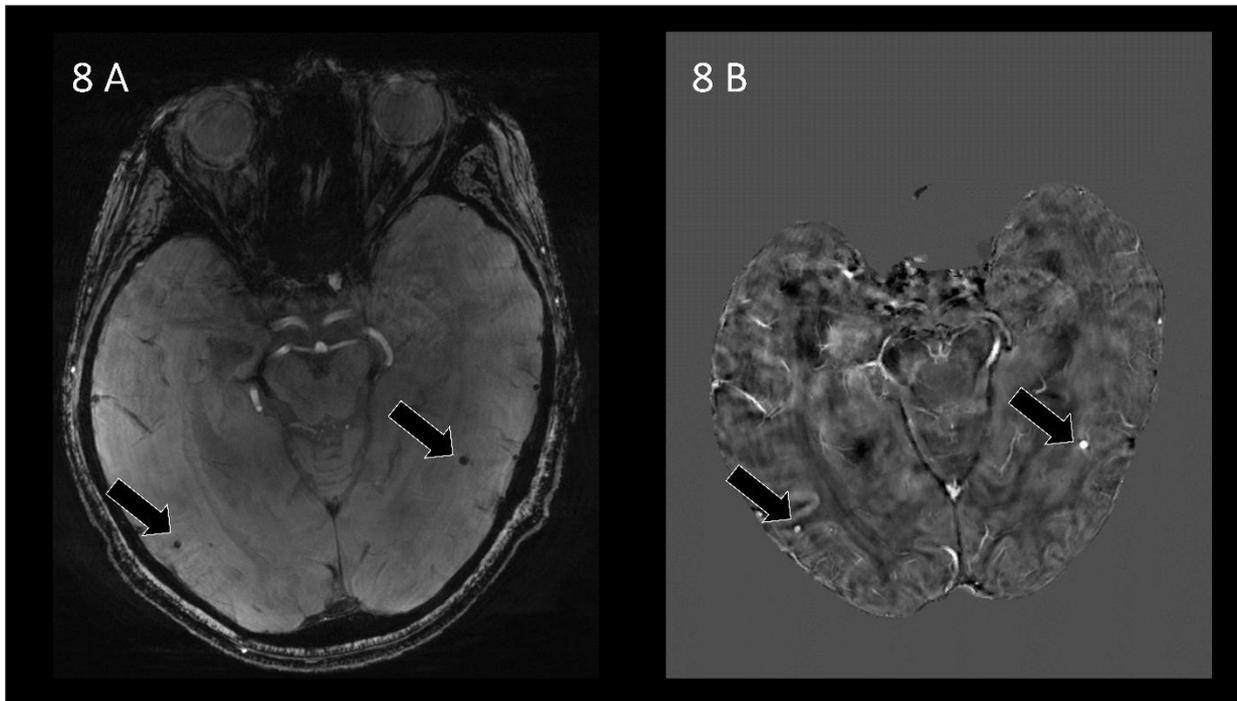


Abbildung 8: Vergleich einer 7T-MRT eines CAA-Patienten in T2*-w und QSM

Abb. 8A: T2*-w. Hier erscheinen die MB (Pfeile) hypointens.

Abb. 8B: QSM. MB (Pfeile) sind hier hyperintens. (Abb. in abgewandelter Form aus Rotta et al. 2021)

3.2.4 Vergleich T2*-w in 3 und 7T

Die Vergleiche in T2*-gewichteter Sequenz zwischen 3T und 7T wurden an einer Subkohorte vorgenommen, die 48 Personen umfasste (CAA = 8, Mischpathologie = 7, HA = 2, CON = 31; mittleres Alter [SD] zum Zeitpunkt der 7T-MRT 70,2 Jahre [8,8], 40% weiblich). Beim Vergleich der Detektierbarkeit von MB in T2*-w wurden in der 7T-MRT signifikant mehr MB gefunden als in der 3T-MRT. Auch in lobären Lokalisationen konnten in 7T T2*-w signifikant mehr MB gezeigt werden als in 3T T2*-w. In tiefen und infratentoriellen Hirnregionen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl an MB in 3T T2*-w und 7T T2*-w gefunden werden (**Anhang 4 und 5**).

3.2.5 Vergleich QSM in 3 und 7T

Die Subgruppe an Studienteilnehmern, die für diese Analyse herangezogen wurde, umfasste 27 Personen (CAA = 7, HA = 1, Mischpathologie = 3, CON = 16; mittleres Alter zum Zeitpunkt der 3T-MRT 71,6 Jahre [SD 6,1], 44% weiblich). Meine Analysen konnten zeigen, dass die Gesamtzahl an detektierten MB in 7T QSM signifikant höher war als in 3T QSM. Auch die Detektion in lobärer und tiefer Lokalisation war in 7T QSM höher als in 3T QSM. In infratentoriellen Hirnregionen konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen 7T QSM und 3T QSM ermittelt werden (**Anhang 4 und**

5). **Abbildung 9** zeigt einen axialen Anschnitt einer 3T und 7T QSM-Aufnahme eines Mischpathologie-Patienten.

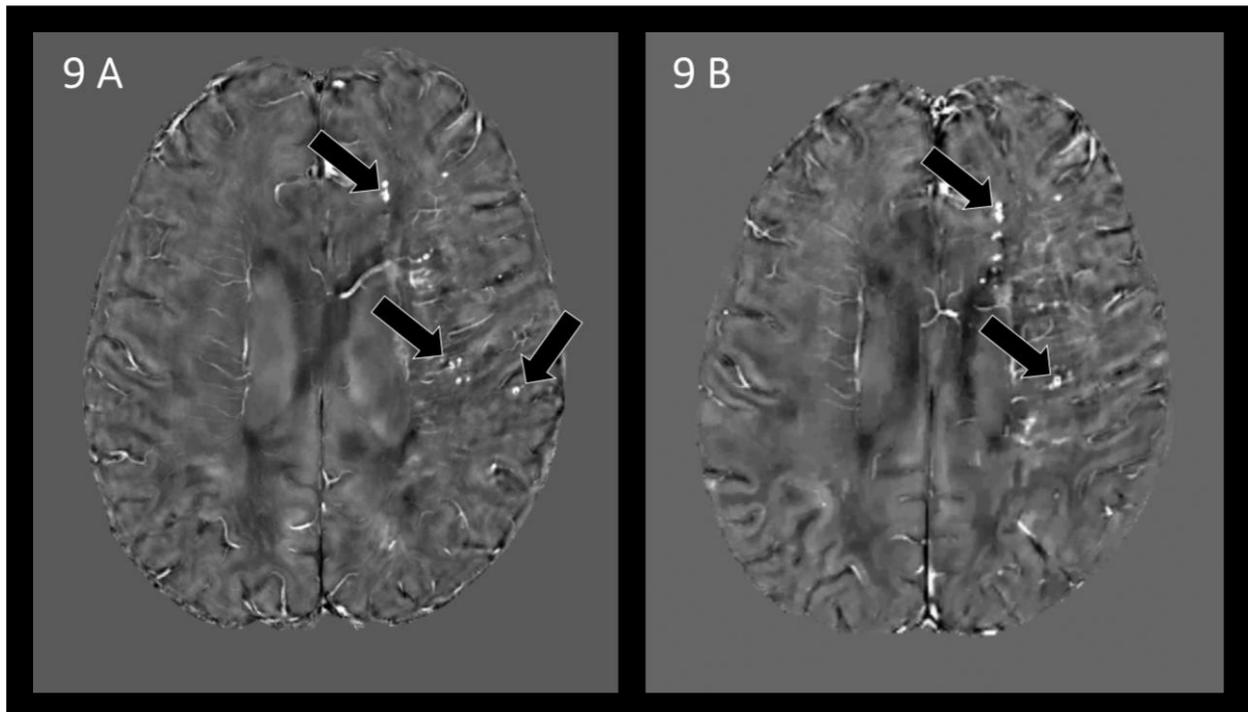


Abbildung 9: QSM-MRT eines Patienten mit gemischtem Blutungsmuster

Abb. 9A: in der 7T QSM-MRT sind einige MB (beispielhaft mit Pfeilen markiert) zu sehen.

Abb. 9B: in der 3T QSM-MRT sind weniger MB (Pfeile) zu sehen.

3.2.6 3T T2*-w vs. 7T QSM - Neuklassifizierung der Kohorte

Die Ursprungsklassifizierung der Kohorte erfolgte an 3T T2*-w-Aufnahmen. Die Vergleiche zwischen der Ursprungs- (3T T2*-w) und der Ultrahochfeld-MRT (7T QSM) wurden an einer Subkohorte vorgenommen, die aus 48 Personen bestand (CAA = 8, Mischpathologie = 7, HA = 2, CON = 31; mittleres Alter [SD] zum Zeitpunkt der 7T-MRT 70,2 Jahre [8,8], 40% weiblich). Die Gesamtzahl und die MB-Anzahl in lobären Regionen war in der Ultrahochfeld-MRT signifikant höher als in der 3T T2*-w-MRT. In tiefen und infratentoriellen Hirnregionen waren die Unterschiede statistisch nicht signifikant. Dank der verbesserten Detektion von MB in 7T im Vergleich zu 3T T2*-w wurden in der Ultrahochfeld-MRT zusätzliche MB erkannt. Dies wiederum führte bei 7 CSVD-Probanden zu einem neuen Subgruppenstatus (**Abbildung 10, Anhang 3**): 5 CAA-Patienten wiesen zusätzlich MB in tiefen Hirnregionen auf, so dass sie zur Gruppe der Mischpathologie-Patienten umklassifiziert wurden. Außerdem zeigten sich bei den beiden HA-Probanden MB in lobären Regionen, so dass auch diese Personen folglich zur Mischpathologie-Subgruppe gezählt wurden.

Bemerkenswert ist außerdem, dass in der 7T QSM-MRT bei 80% (n = 25) der Kontrollpersonen mindestens eine MB darstellbar war. Von diesen 25 Kontrollpersonen erfüllten in der 7T QSM n = 14

3. Ergebnisse

Probanden die Kriterien einer CAA (probable CAA = 5, possible CAA = 9), n = 4 die Kriterien einer HA und n = 7 die Kriterien einer Mischpathologie. Dies ist insofern erstaunlich, als dass keine der Kontrollen in der 3T T2*-MRT Mikroblutungen aufwies, da dies ein Einschlusskriterium zur Klassifizierung als Kontrolle darstellte.

Im weiteren Verlauf dieser Arbeit bezieht sich die CSVD-Klassifizierung auf die 3T T2*-w-Ursprungsklassifikation. Da diese in der CAA- Gruppe ausschließlich probable (und keine possible) CAA-Fälle umfasst, wird keine weitere Unterteilung in probable und possible CAA vorgenommen.

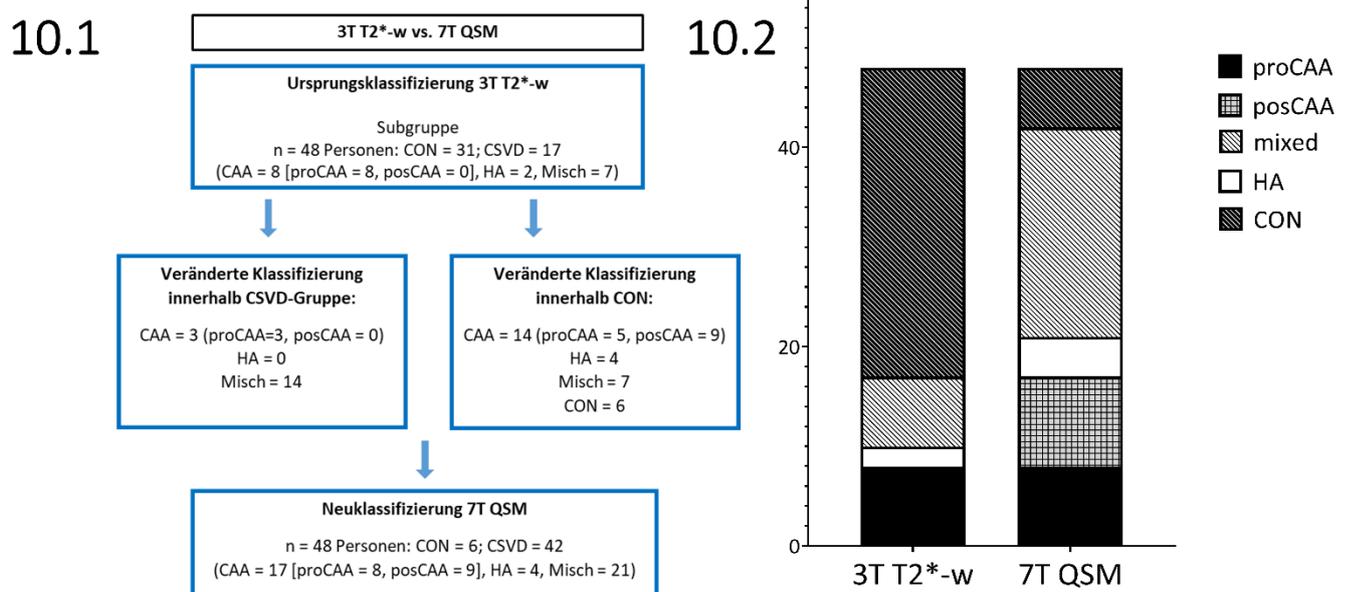


Abbildung 10: Neuklassifizierung der Kohorte nach Anwendung von 7T QSM im Vergleich zu 3T T2*-w

Abb 10.1: Flowchart zum Ablauf der Neuklassifizierung

Abb 10.2: Zusammensetzung der Kohorte anhand der Ursprungs- (3T T2*-w) und der Neuklassifizierung (7T QSM)

3.3 Kalzifizierungen

3.3.1 Kalzifizierungen in 7T QSM

Die Analyse bezüglich möglicher Kalzifizierungen wurde an der Gesamtkohorte (n = 51) erhoben. Jede in 7T QSM erfasste hypointense Läsion wurde mit der 7T T2*-gewichteten MRT verglichen, um zu verifizieren, dass die Läsion in der 7T T2*-w-MRT als MB gewertet wurde. Auf diese Weise konnten Kalzifizierungen, die zuvor fälschlicherweise als MB gewertet wurden (Falsch-positiv-Rate) bei 31% (n = 16) der Studienteilnehmer festgestellt werden. 50% (n = 4) der CAA-Patienten, 71% (n = 5) der Mischpathologie-Patienten und 80% (n = 4) der HA-Patienten wiesen Kalzifizierungen auf, während dies nur bei 10% (n = 3) der Kontrollpersonen der Fall war. Insgesamt konnte ich 29 Kalzifizierungen

3. Ergebnisse

in der Kohorte identifizieren (CAA = insgesamt 9 Kalzifizierungen, Mischpathologie = 10 Kalzifizierungen, HA = 6 Kalzifizierungen, CON = 4 Kalzifizierungen). 38% der Kalzifizierungen lagen in lobären, 10% in tiefen und 52% in infratentoriellen Hirnregionen (**Abbildung 11A**).

3.3.2 Unterschiede in den Subgruppen

In der Gruppe der CSVD-Probanden konnten signifikant mehr Kalzifizierungen gefunden werden als in der Kontrollgruppe (**Anhang 7**). Weiterführende Analysen, die auf Unterschiede zwischen den Subgruppen angelegt waren, ergaben einen signifikanten Unterschied in der Anzahl der Kalzifizierungen: Mit Hilfe des paarweisen Vergleichs der Subgruppen konnte ich zeigen, dass die Anzahl der Kalzifizierungen in der Gruppe der Mischpathologie-Patienten signifikant höher waren als in der Kontrollgruppe. Auch HA-Patienten (Mdn = 1) wiesen mehr Kalzifizierungen auf als Kontrollen. Post-hoc-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den übrigen Subgruppen zeigen (**Abbildung 11B, Anhang 7**).

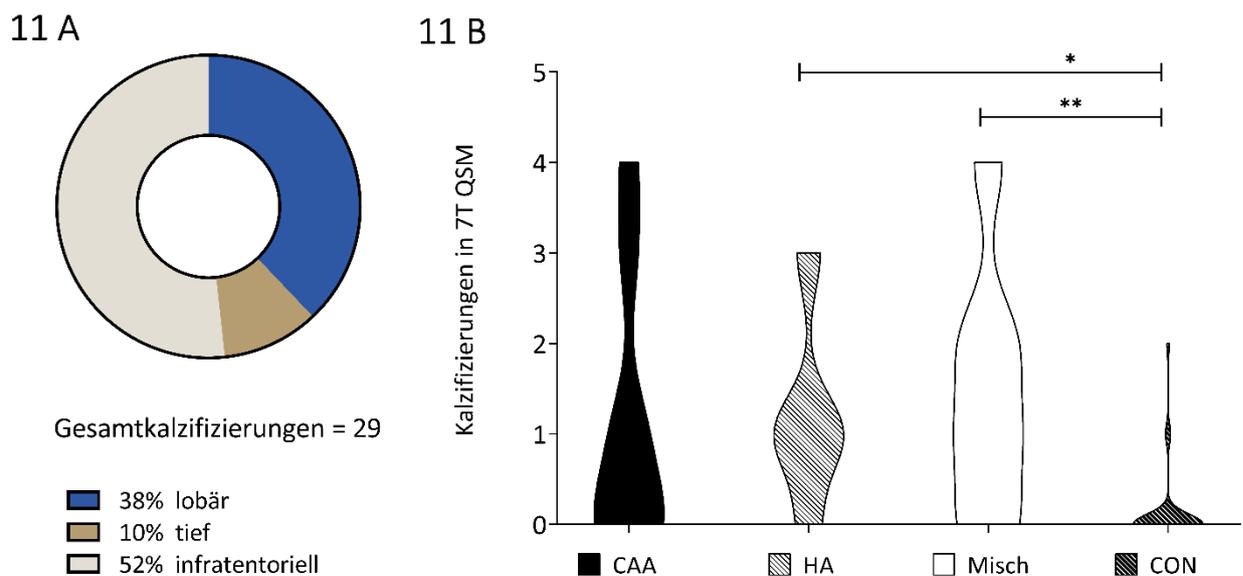


Abbildung 11: Kalzifizierungen

Abb.11 A: Prozentuale Verteilung der Kalzifizierungen auf die jeweilige Hirnlokalisation

Abb. 11 B: Anzahl der Kalzifizierungen in 7T QSM. Der Violinen-Plot zeigt die Verteilung in den jeweiligen Subgruppen. Signifikante Ergebnisse sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ markiert.

3.3.3 Verhältnis Kalzifizierungen/MB_{ges} 7T T2*

Indem jede Kalzifizierung, die in der 7T QSM-MRT erkannt wurde, mit der entsprechenden 7T T2*-w-Läsion verglichen wurde (**Abbildung 12**), konnte ich feststellen, dass sich von den 415 in 7T T2*-w erkannten MB letztendlich 29 als Kalzifizierungen herausstellten. Entsprechend konnten dank der QSM-Rekonstruktion 6,9% der MB als falsch-positive Wertungen erkannt werden. Ich ermittelte

3. Ergebnisse

dieses Verhältnis (Kalzifizierungen/ $MB_{ges7T T2^*}$) außerdem für die einzelnen Hirnregionen (**Abbildung 13, Anhang 8**). Hierbei stellte ich fest, dass 11 der 302 in 7T $T2^*$ -w als lobäre MB gewerteten Läsionen tatsächlich Kalzifizierungen waren, dies entspricht 3,6%. In tiefen Hirnregionen lag das Verhältnis bei 4,5% (3/67). Das größte Verhältnis ermittelte ich für infratentorielle Hirnregionen, hier erwiesen sich dank der QSM-Rekonstruktion 32,6% (15/46) der in 7T $T2^*$ -w als MB gewerteten Läsionen als Kalzifizierungen. Als Konsequenz lässt sich festhalten, dass sich die MB-Detektion in 7T QSM im Vergleich zu 7T $T2^*$ -w dank der Möglichkeit, diese von Kalzifizierungen zu unterscheiden, deutlich verbessert.

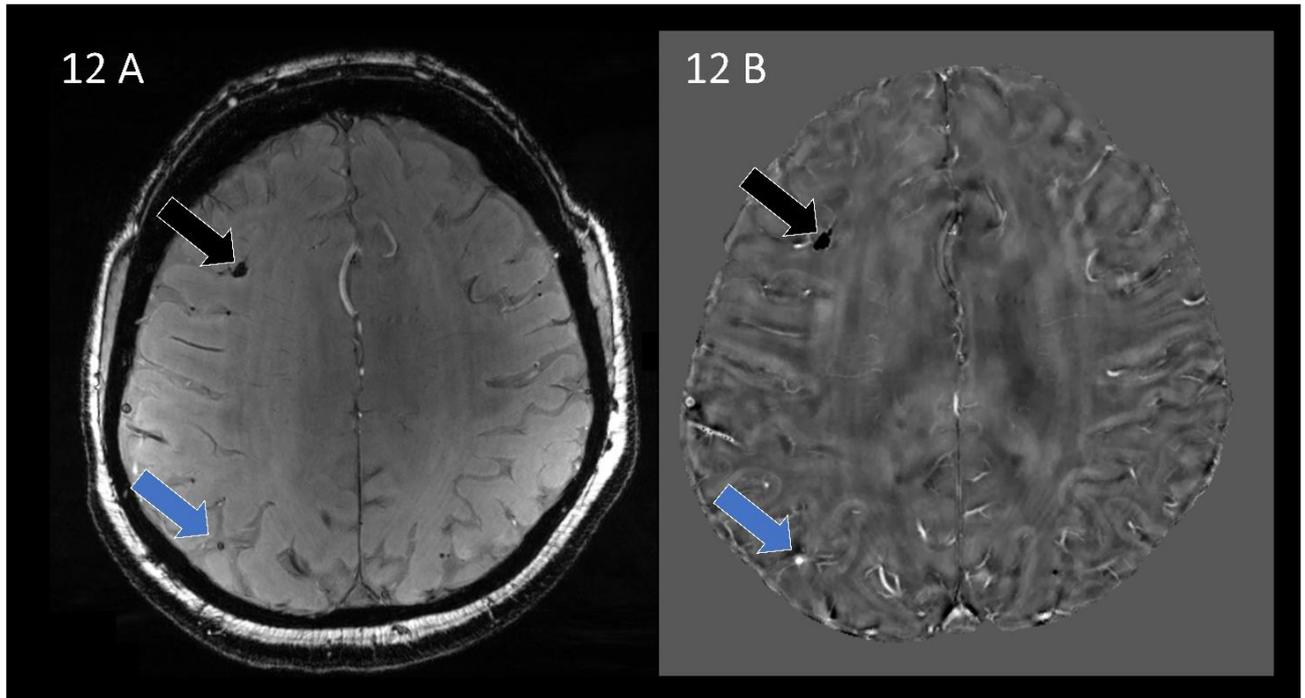


Abbildung 12: 7T-MRT eines CAA-Patienten in $T2^*$ -w und QSM

Abb. 12A: 7T $T2^*$ -w. Sowohl der schwarze als auch der blaue Pfeil zeigen auf eine hypointense Läsion.

Abb. 12B: 7T QSM. Der schwarze Pfeil zeigt auf eine hypointense, der blaue Pfeil auf eine hyperintense Läsion. Durch die Betrachtung beider Aufnahmen lässt sich die rechts frontale (schwarzer Pfeil) als Kalzifizierung, die rechts parietale (blauer Pfeil) Läsion als MB werten.

Zwischen den Subgruppen gab es auch bezüglich des Verhältnisses Kalzifizierungen/ $MB_{ges7T T2^*}$ Unterschiede: In der CAA-Gruppe betrug das Verhältnis im Mittel 8,5%, in der Mischpathologie - Gruppe 25,5%, in der Kontrollgruppe 10% und in der HA-Gruppe 62,5% (**Anhang 9**). Hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen HA-Patienten und Kontrollen und zwischen Mischpathologie -Patienten und Kontrollen (**Abbildung 13**). Zwischen den restlichen Subgruppen konnten Post-hoc-Tests keine signifikanten Unterschiede ermitteln.

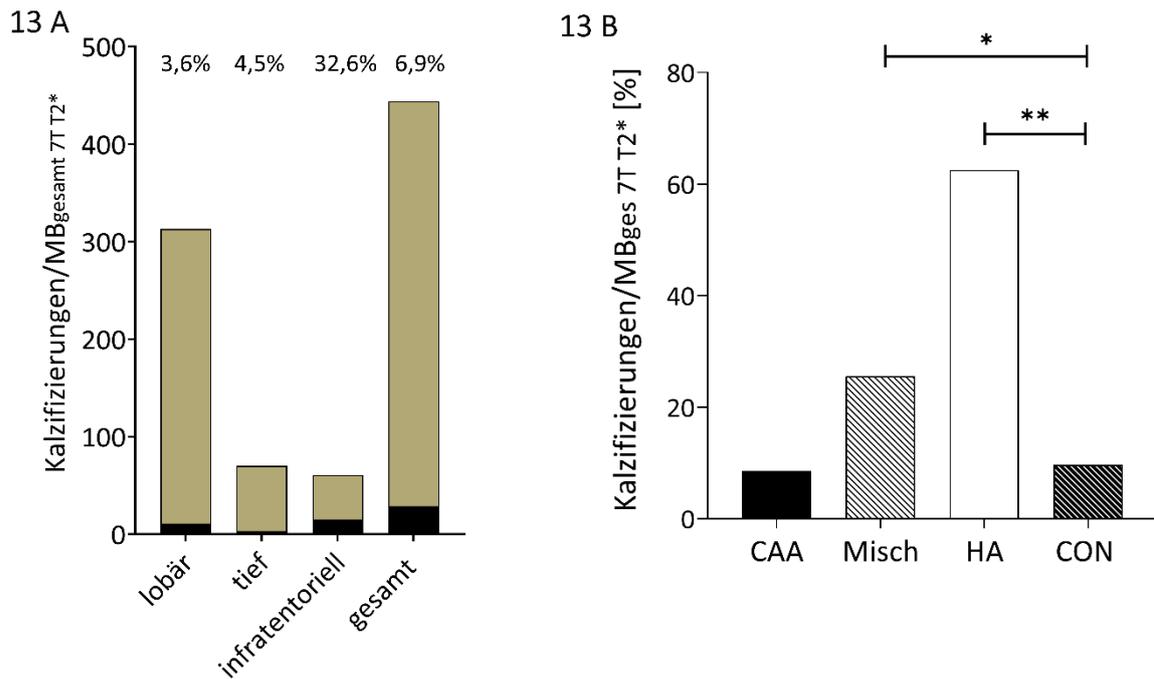


Abbildung 13: Kalzifizierungen/MB_{gesamt} 7T T2*

Abb. 13 A: Anteil der Kalzifizierungen an MB in 7T T2*-w in den verschiedenen Hirnlokalisationen und für die MB-Gesamtzahl

Abb. 13 B: Die Grafik zeigt die Mittelwerte pro Subgruppe. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ markiert.

3.4 Mikroblutungen mit venöser Verbindung in 7T QSM

3.4.1 Mikroblutungen mit venöser Verbindung in 7T QSM

Ich analysierte die 7T QSM-MRT aller 51 Studienteilnehmer bezüglich ihrer MB mit venöser Verbindung. **Abbildung 14.1** zeigt eine MB mit venöser Verbindung in der 7T QSM. Insgesamt konnten in der Kohorte 96 MB mit venöser Verbindung (MB_{ven}) detektiert werden, dies entspricht 14% aller im 7T QSM gezählten MB (n = 674). Bei insgesamt 19 Teilnehmern (entspricht 37% der Kohorte) konnten MB_{ven} nachgewiesen werden, hiervon waren 7 CAA-Patienten (entspricht 88% aller CAA-Probanden), 2 HA-Probanden (40%), 7 Mischpathologie -Probanden (100%) und 3 Kontrollpersonen (10%).

Mit 87% (n = 83) aller MB_{ven} konnte der überwiegende Teil aller venösen MB in lobären Hirnregionen gezeigt werden. Weiterhin waren alle 83 MB_{ven} kortikal gelegen. Nur 5% (n = 5) bzw. 8% (n = 8) aller MB_{ven} wurden in tiefen bzw. infratentoriellen Bereichen detektiert.

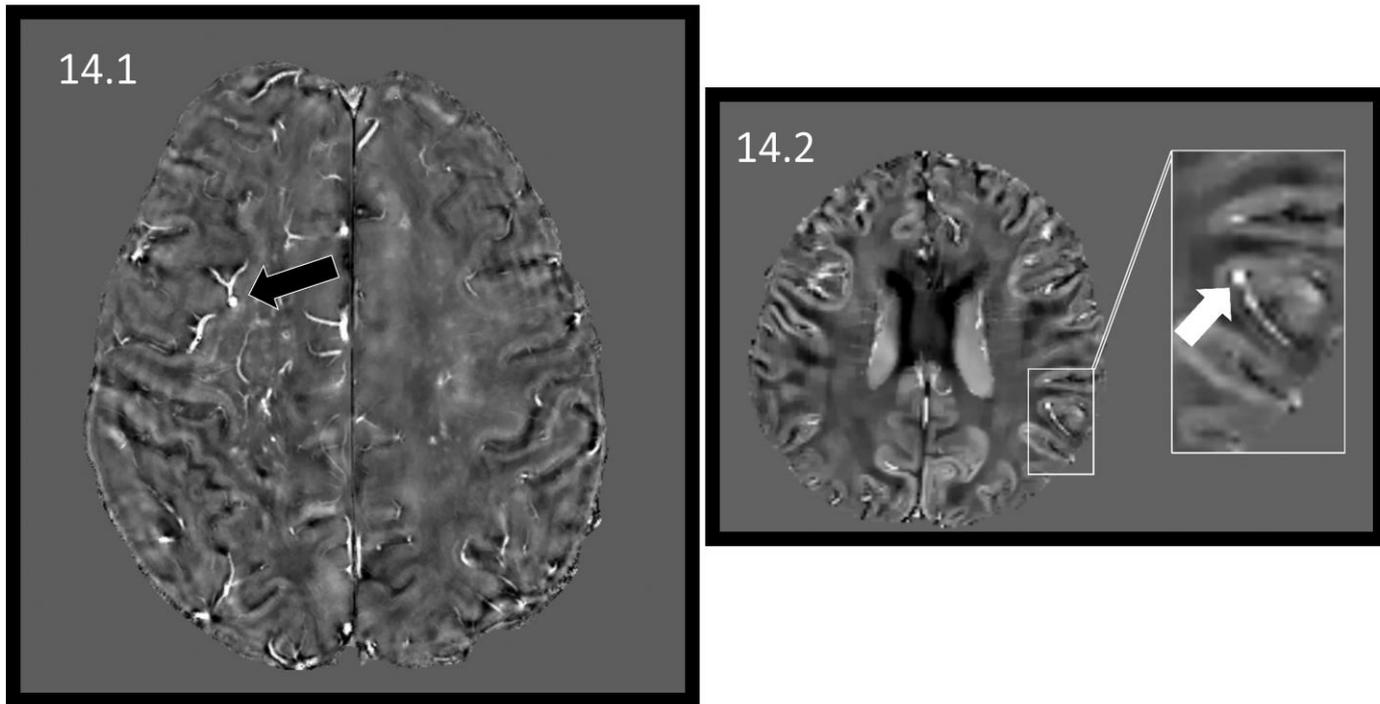


Abbildung 14: MB mit venöser Verbindung

Abb 14.1: 7T QSM-MRT eines Mischpathologie-Patienten, MB mit venöser Verbindung frontal rechts (Pfeil)

Abb 14.2: 3T QSM-MRT, MB mit venöser Verbindung (Vergrößerung und Pfeil)

3.4.2 Unterschiede in den Subgruppen

Die Analyse der MBven in den verschiedenen Hirnlokalisationen ergab innerhalb der Subgruppen Unterschiede (**Anhang 10**): CAA-Patienten wiesen signifikant mehr lobäre MBven auf als Kontrollen. Mischpathologie-Patienten zeigten außerdem mehr lobäre MBven als Kontrollen und als HA-Patienten. Die Auswertungen konnten keine signifikanten Subgruppenunterschiede in der Detektion von MBven in tiefen und infratentoriellen Hirnregionen nachweisen. Bezüglich der Gesamtzahl venöser MB konnte ich feststellen, dass CAA-Patienten signifikant mehr MBven aufzeigten als Kontrollen. Auch Mischpathologie-Patienten zeigten mehr MBven als Kontrollpersonen (**Abbildung 15.1**).

3.4.3 Verhältnis venöser Mikroblutungen an Gesamtzahl der Mikroblutungen

Abschließend ermittelte ich das Verhältnis venöser MB an der Gesamtzahl der MB (MB_{ven}/MB_{ges}) für jede Subgruppe: CAA-Patienten zeigten ein Verhältnis MB_{ven}/MB_{ges} von 19%, HA-Patienten von 9% und Mischpathologie-Patienten von 18%. Bei Kontrollpersonen lag derselbe Wert bei 5%. Die Subgruppenanalysen wiesen dabei folgende signifikante Unterschiede nach: CAA-Patienten hatten ein größeres Verhältnis MB_{ven}/MB_{ges} als Kontrollen und auch Mischpathologie-Patienten

3. Ergebnisse

zeigten ein größeres Verhältnis venöser MB an der Gesamtzahl als Kontrollen (**Anhang 10, Abbildung 15.2**).

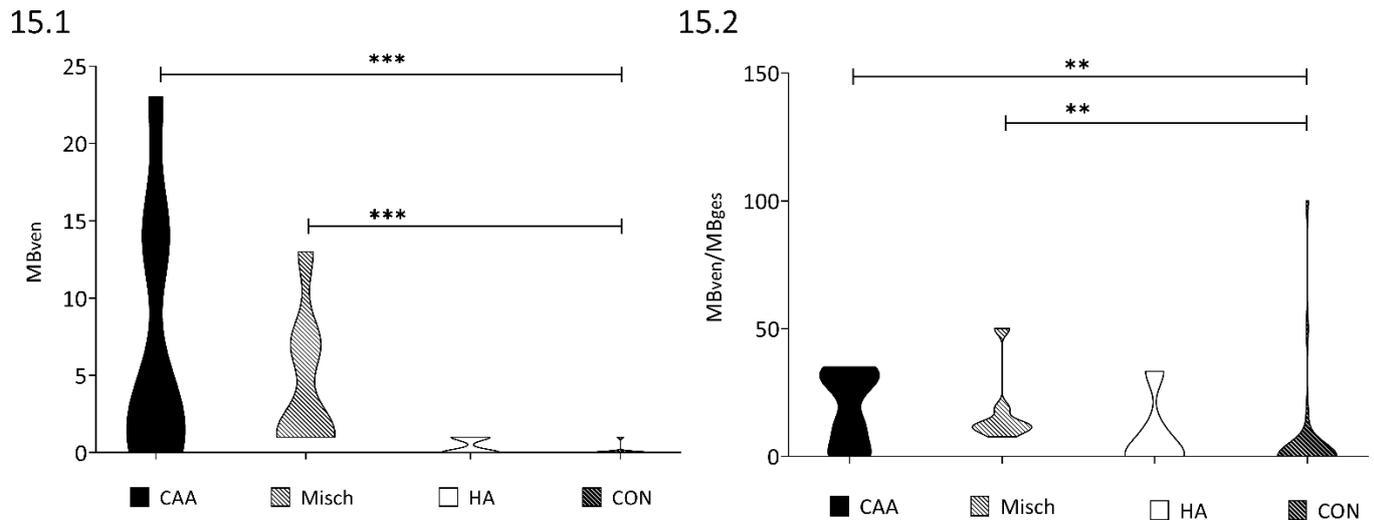


Abbildung 15: Venöse MB in den einzelnen CSVD-Subgruppen

Abb 15.1: Anzahl venöser MB in 7T QSM in den einzelnen Subgruppen

Abb 15.2: Anteil venöser MB an Gesamt-MB in 7T QSM in den einzelnen Subgruppen

Signifikante Ergebnisse sind mit ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ markiert. (Abb. aus Rotta et al. 2021)

Ich visualisierte die zerebralen venösen Gefäße mittels eines 3D-Modelles, um die venöse Verbindung der entsprechenden MB auf eine zweite Weise zu überprüfen. **Abbildung 16** zeigt beispielhaft eine solche 3D-Rekonstruktion eines CSVD-Patienten.

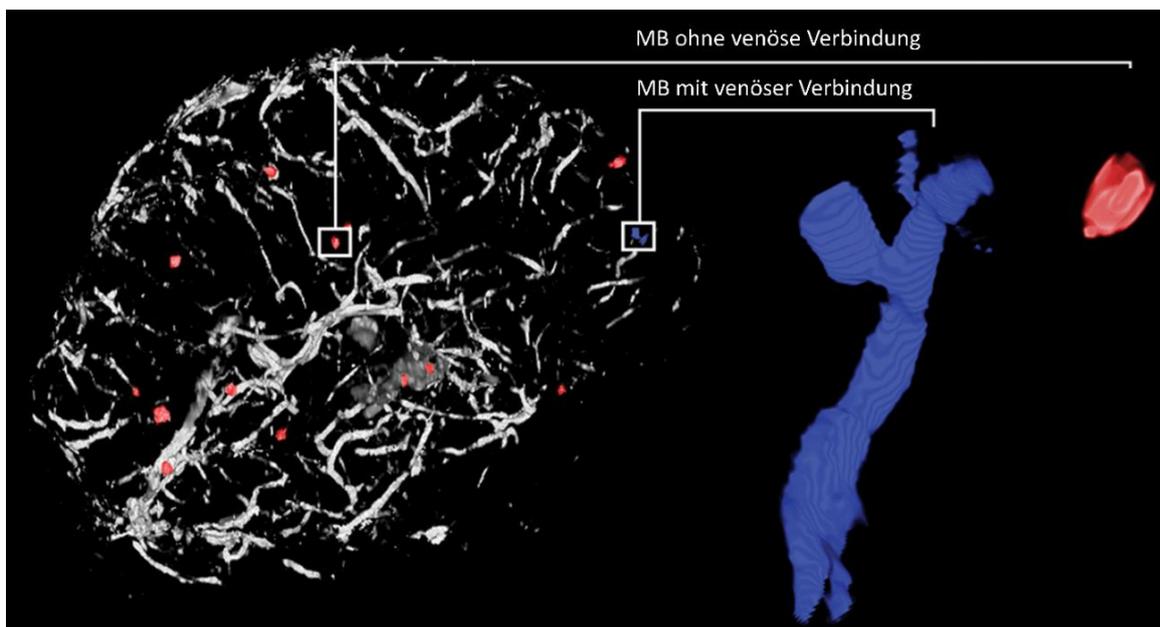


Abbildung 16: Dreidimensionale Visualisierung des zerebralen venösen Systems eines CSVD-Patienten Beispielhaft ist eine MB mit venöser Verbindung in blau hervorgehoben, eine MB ohne venöse Verbindung ist in roter Farbe vergrößert. (Abb. aus Rotta et. al 2021)

3.4.4 Detektion von Mikroblutungen mit venöser Verbindung: 3T vs. 7T QSM

Alle vorangegangenen Analysen hatten bestätigt, dass die Nutzung der 7T-MRT zu einer verbesserten MB-Detektion führt. Ich verglich deshalb auch die Anzahl venöser MB, die in 7T und 3T QSM gefunden werden konnten. Hierfür betrachtete ich eine Subgruppe, die aus 30 Personen bestand (CAA = 7, HA = 1, Mischpathologie = 4, CON = 18; mittleres Alter bei 7T-MRT [SD] 72,4 [5,8], 46,7% weiblich). Auch in dieser Subgruppe konnten im 7T QSM (Mdn = 0,5) signifikant mehr MB mit venöser Verbindung als im 3T QSM-MRT (Mdn = 0) erkannt werden. **Abbildung 14.2** zeigt eine 3T QSM-MRT, in der exemplarisch eine MB mit venöser Verbindung hervorgehoben ist.

3.5 Neuropsychologischer Status und Mikroblutungen in der 7 Tesla MRT

3.5.1 Unterschiede in den Subgruppen in 7T QSM

Ich verglich kognitiv normale (n = 41) mit kognitiv eingeschränkten (n = 7) Probanden bezüglich der Gesamtzahl der in 7T QSM erhobenen MB (**Tabelle 5**). Ich führte die Analyse auf Grundlage der 7T QSM durch, da die Überlegenheit der Feldstärke und der Sequenz hinsichtlich der MB-Detektion in vorangegangenen Berechnungen gezeigt wurde. Der Median der MB lag bei kognitiv normalen Probanden signifikant niedriger (Mdn = 2) als bei kognitiv eingeschränkten Probanden (Mdn = 13). Eine weitere Analyse der einzelnen Subgruppen (KN vs. MCI vs. Demenz) konnte einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Anzahl an MB in 7T QSM zeigen: So wies ich bei Demenz-Patienten mehr MB nach als bei kognitiv normalen Personen (**Tabelle 5**). Alle kognitiv eingeschränkten Patienten (MCI und Demenz) gehörten der CSVD-Gruppe an, alle Kontrollen waren kognitiv normal (**Anhang 3**). Die Gruppe der Demenz-Patienten (n = 3) setzte sich aus zwei CAA-Patienten und einem Mischpathologie-Patienten zusammen. In der als MCI klassifizierten Gruppe (n = 4) befanden sich jeweils 2 CAA- und 2 Mischpathologie-Patienten. Die restlichen Studienteilnehmer wurden als kognitiv normal eingestuft, die Gruppe setzte sich aus 4 CAA-, 4 Mischpathologie-, 5 HA-Patienten und 28 Kontrollen zusammen. Entsprechend galten alle Kontrollen und alle HA-Patienten als kognitiv normal.

Tabelle 5: Anzahl Mikroblutungen in den einzelnen Subgruppen

Es ist der Median mit Spannweite angegeben. Die Gruppe der kognitiv eingeschränkten Personen setzt sich aus MCI- und AD-Patienten zusammen. Signifikante Unterschiede sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ markiert.

	Kognitiv normal (n = 41)	MCI (n = 4)	Demenz (n = 3)	Gruppenunterschiede
MB 7T QSM	2 (0 – 88)	11 (2 – 40)	18 (8 – 168)	H (2) = 8,43, p = 0,015* Demenz > kognitiv normal*
	Kognitiv normal 2 (0 – 88)	Kognitiv eingeschränkt (= MCI und Demenz) 13 (2 – 168)		U = 239,0, z = 2,82, p = 0,004** Kognitiv eingeschränkt > kognitiv normal**

3.5.2 Korrelation neuropsychologischer Items mit der Anzahl an Mikroblutungen

Die erhobenen Ergebnisse in der neuropsychologischen Testung (MMSE, CDR) korrelierten signifikant mit der Anzahl an MB in der 7T-MRT. Die Gesamtpunktzahl der MMSE und die Gesamtzahl an MB in 7T QSM wiesen eine moderate negative Korrelation auf (**Tabelle 6**). Die MMSE-Gesamtpunktzahl korrelierte ebenfalls moderat negativ mit der Anzahl an MB in lobären, infratentoriellen und tiefen Hirnregionen in der 7T QSM-MRT. Die negative Korrelation bedeutet in diesem Fall, dass eine niedrige MMSE-Punktzahl (und damit größere kognitive Einschränkungen) mit einer höheren Anzahl an MB einhergeht. Der CDR-Wert korrelierte positiv mit der Gesamtzahl an MB in 7T QSM. Eine hohe Punktzahl im CDR korrelierte entsprechend mit einer hohen Anzahl an MB. Zwischen der Anzahl der MB in den einzelnen Hirnlokalisationen in 7T QSM und der CDR-Gesamtpunktzahl konnte keine signifikante Korrelation berechnet werden.

Tabelle 6: Spearman-Korrelationskoeffizienten r_s für Mikroblutungen in 7T QSM und neuropsychologische Testergebnisse

Signifikante Korrelationen sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$ markiert. Ns = nicht signifikant

	MMSE Gesamtpunktzahl	CDR Gesamtpunktzahl
MB gesamt 7T QSM	- 0,439 p = 0,002**	0,353 p = 0,015*
MB lobär 7T QSM	- 0,309 p = 0,032*	0,245 p = 0,097 ns
MB tief 7T QSM	- 0,367 p = 0,010**	0,279 p = 0,058 ns
MB infratentoriell 7T QSM	- 0,397 p = 0,005**	0,266 p = 0,070 ns

4. Diskussion

In meiner Arbeit wies ich nach, dass QSM signifikant mehr MB detektiert als T2*-w-MRT. Die Ultrahochfeld-MRT war der 3T-MRT in der MB-Detektion überlegen. Weiterhin konnte ich durch die Nutzung von QSM Kalzifizierungen in der Kohorte nachweisen. Durch die verbesserte Detektion und die Unterscheidung von Kalzifizierungen und MB klassifizierte ich die Kohorte auf Basis von 7T QSM neu. Im Vergleich zur Ursprungsklassifizierung auf Basis von 3T T2*-w wurde ein Großteil (n = 32) der Teilnehmer einer neuen Subgruppe zugeordnet, hierbei wurden mehr Patienten der Mischpathologie zugeteilt. Besonders erwähnenswert ist, dass 80% der Kontrollen, die in 3T per definitionem keine MB aufwiesen, solche in 7T QSM zeigten und der CSVD-Gruppe zugeordnet wurden. Durch 7T QSM war es außerdem möglich, MB mit venöser Verbindung darzustellen. Diese machten 14 % der Gesamtzahl detektierter MB aus. Zwischen der Anzahl an MB und den Ergebnissen neuropsychologischer Tests (MMSE, CDR) konnten außerdem signifikante Korrelationen nachgewiesen werden.

4.1 Detektion der Mikroblutungen: Vorteile von 7T und QSM

4.1.1 Vergleich der Sequenzen: QSM vs. T2*-w

In meiner Studie konnte in allen Vergleichen (3T QSM vs. 3T T2*-w, 7T QSM vs. 7T T2*-w, T2*-w 3T vs. 7T, QSM 3T vs. 7T, 3T T2*-w vs. 7T QSM) in QSM eine statistisch signifikant höhere Gesamtzahl an MB gezählt werden. Dies gilt ebenso für die Anzahl lobärer MB.

In tiefen und infratentoriellen Regionen waren die Unterschiede zwischen QSM und T2*-w in beiden Feldstärken nicht signifikant. Die Ergebnisse der Studie legen zusammenfassend nahe, dass die Nachbearbeitungsmethode QSM der bisherigen Standard-Sequenz T2*-w in der Detektion von MB überlegen ist.

Die grundsätzliche Überlegenheit des QSM in der Darstellung von MB in meiner Studie steht im Einklang mit Arbeiten, die die höhere Sensitivität von QSM im Vergleich zu T2*-w-MRT nachweisen (Klohs et al. 2011, Liu et al. 2012). Auch die tatsächliche Größe einer MB und ihre Lokalisation wird durch das Umgehen des *blooming effects* (Reichenbach et al. 2015) mit Hilfe von QSM akkurater dargestellt (Klohs et al. 2011, Liu et al. 2012).

QSM ermöglicht eine hervorragende Visualisierung der Basalganglien (Deistung et al. 2013b) und des Hirnstamms (Deistung et al. 2013a), so dass von einer akkuraten Detektion der MB in diesen Regionen ausgegangen werden kann.

Die statistisch nicht signifikanten Unterschiede in tiefen und infratentoriellen Bereichen des Gehirns lassen sich u.a. dadurch erklären, dass sich einige Läsionen, die in der T2*w-Sequenz als MB gewertet wurden, schlussendlich als Kalzifizierungen erwiesen (siehe Kapitel 4.2). Die Anzahl der MB in QSM

und auch die statistische Aussagekraft hat sich entsprechend verringert.

MB können ganz grundsätzlich als Anzeichen von Gefäßpathologien gelten und auf eine erhöhte Blutungsneigung des Patienten hindeuten. Sie können bei CSVD-Patienten als prognostischer Marker für ein erhöhtes ICH-Risiko herangezogen werden, hierbei ist die genaue Lokalisationsbestimmung wichtig. Die in QSM mögliche präzisere Lokalisationsbestimmung durch Wegfall des *blooming effects* hilft bei der CSVD-Klassifikation. Dadurch werden ICH-Risikostratifizierung und therapeutische Entscheidungen bezüglich einer möglichen Antikoagulationstherapie erleichtert.

QSM könnte darüber hinaus klinisch auch genutzt werden, um die Ausdehnung einer ICH genauer zu bestimmen. Aktuell wird für diese Fragestellung die CT eingesetzt. Da Patienten mit ICH oft wiederholte CT-Aufnahmen benötigen, um den Verlauf der Blutung abzuschätzen, wäre die MRT auch deshalb von Vorteil, weil sie im Vergleich zur CT ohne radioaktive Strahlen arbeitet (Eskreis-Winkler et al. 2017).

4.1.2 Vergleich der Feldstärken: 3T vs. 7T

Die Nutzung höherer Feldstärken ist in meiner Studie mit einer verbesserten Detektion von MB verbunden. Im Vergleich der beiden Feldstärken in T2*-w und QSM konnte ich bezüglich der Gesamtzahl und der Anzahl lobärer MB in 7T signifikant mehr MB ermitteln. Die bessere Detektion in 7T ist zum einen durch die höhere Auflösung zu begründen, die kleinere Strukturen besser sichtbar macht. Zum anderen ist das SNR in höheren Feldstärken größer, was wiederum eine bessere Visualisierung von MB zur Folge hat (Barnes und Haacke 2009).

Die statistisch nicht signifikanten Ergebnisse in tiefen und infratentoriellen Bereichen sind durch Suszeptibilitätsartefakte, die aufgrund von starken Magnetfeldinhomogenitäten in der Nähe des Luft-Gewebe-Übergangs entstehen und die MB-Detektion erschweren, erklärbar (Bian et al. 2014).

Außerdem können MB in diesen Hirnarealen durch die höhere Suszeptibilität eisenreicher Strukturen wie beispielsweise der Basalganglien verdeckt werden (Bian et al. 2014)

Die allgemeine Überlegenheit von 7T gegenüber 3T bezüglich der Untersuchung des Hirnparenchyms auf Submillimeter-Skala (Cocker et al. 2018, Obusez et al. 2018) in meiner Studie deckt sich mit einer Reihe von Arbeiten, die sich mit vergleichbaren Fragestellungen beschäftigt hat: Mehrere Studien zeigten, dass in höheren Feldstärken mehr MB nachgewiesen werden können (Nandigam et al. 2009, Conijn et al. 2011, Ni et al. 2015, Springer et al. 2016) und der Kontrast höher ist (Theysohn et al. 2011). Auch das Interrater-Agreement bezüglich der Detektion von MB war in einer Studie unter Nutzung der 7T-MRT deutlich höher als bei der 3T-MRT (Springer et al. 2016). In histopathologischen Korrelationsstudien wurden in der höheren im Vergleich zur niedrigeren Feldstärke außerdem eine verbesserte Richtig-Positiv-Rate und hohe positive prädiktive Werte für MB (van Veluw et al. 2016, Haller et al. 2018) ermittelt. Die Reproduzierbarkeit von QSM-Ergebnissen in verschiedenen

Feldstärken ist darüber hinaus gut belegt (Hinoda et al. 2015, Lin et al. 2015, Feng et al. 2018, Lancione et al. 2019, Rua et al. 2020), so dass meine Ergebnisse, trotz innovativer und noch nicht in der Routinediagnostik etablierter Technik, als verlässlich zu werten sind.

4.1.3 Stärken und Schwächen der Mikroblutungsdetektion in meiner Studie

Für die Detektion von MB legte ich keine maximale Größe fest, dies könnte als Schwäche der Methodik interpretiert werden. Ich entschloss mich bewusst dafür, da selbst die niedrigauflösenden Bilder meiner Studie (3T) MB verlässlicher darstellen als die in Kliniken als Standard verwendeten 1,5 Tesla-MRT (Scheid et al. 2007, Stehling et al. 2008, Nandigam et al. 2009). Des Weiteren konnte eine Studie zeigen, dass die Volumen intrazerebraler Blutungen (MB und ICH) ein zweipfligtes Verteilungsmuster und kein Kontinuum zeigen (Greenberg et al. 2009a) und entsprechend eine Unterscheidung zwischen Mikro- und Makroblutung (ICH) auch ohne strikte maximale Größe möglich ist (Martinez-Ramirez et al. 2014).

Die Detektion von MB ist in 7T im Vergleich zu niedrigen Feldstärken für den Untersucher herausfordernder und zeitaufwändiger (Kuijf et al. 2012), da die Suszeptibilitätseffekte der räumlich nah beieinander liegenden Strukturen wie z.B. von Venen erhöht sind (Cocker et al. 2018). Auf der anderen Seite birgt meine Methodik den Vorteil, dass durch 7T T2*-w und im besonderen QSM bis dahin nicht gesehene Kontraste möglich sind, die kleinste, in der konventionellen MRT nicht darstellbare Suszeptibilitätsunterschiede und Strukturen sichtbar machen (Cosottini und Roccatagliata 2021). Weiterhin begegnete ich diesen Schwierigkeiten in der Beurteilung dadurch, dass zur Qualitätssicherung zwei Personen unabhängig voneinander ein Rating in T2*-w und QSM vornahmen. Die Interrater-Reabilität war hierbei sehr gut (siehe Kapitel 2.5). Außerdem nutzte ich eine semiautomatisierten App (siehe Kapitel 2.4.1), die vor allem im Bereich der Ultrahochfeld-MRT die Detektion von MB vereinfacht und verbessert (Kuijf et al. 2013).

Die von mir im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten 3T-MRTs wurden bei 31 Probanden mit einem mittleren zeitlichen Abstand von 10,3 Monaten vor der 7T-MRT aufgenommen. Es ist nicht auszuschließen, dass in der Zeit zwischen den Aufnahmen neue MB hinzugekommen sind, die zum Aufnahmezeitpunkt der 3T-MRT nicht existiert haben und entsprechend nicht detektiert werden konnten. In einer großen Bevölkerungsstudie mit über 800 Teilnehmern (Poels et al. 2011) wurde gezeigt werden, dass bei 10,2% im Laufe der Zeit neue MB hinzukamen. Zwischen den beiden MRT-Messungen der Studie lagen durchschnittlich 3,4 Jahre. Es ist mit Blick auf bestehende Studien wahrscheinlich, dass Personen mit MB im Laufe der Zeit weitere MB entwickeln. Allerdings ist der zeitliche Abstand in meiner Studie mit 10,3 Monaten deutlich geringer als jener in der Studie von Poels et al., so dass der Großteil der ausschließlich in der 7T-MRT detektierten MB der verbesserten Sichtbarmachung zuzuschreiben ist.

4. Diskussion

Bei 17 Probanden fand die von mir ausgewertete 3T-MRT mit einem mittleren zeitlichen Abstand von 5,8 Monaten nach der 7T-MRT statt. Die Ursprungsclassifikation, die anhand von eisensensitiven 3T-MRT und bei jedem Teilnehmer zu Beginn der Studie (und zeitlich vor der 7T-MRT) stattfand, bleibt hiervon unberührt. Dass auch bei diesen Patienten in der zeitlich weiter zurückliegenden MRT (7T) mehr MB gefunden wurden als in der späteren MRT (3T), spricht für die Überlegenheit der 7T-MRT, die damit schon früher mehr MB detektiert als die niedrigere Feldstärke.

Eine weitere Stärke meiner Studie ist die Nutzung der Ultrahochfeld-MRT, die nicht flächendeckend zur Verfügung steht und insofern eine besondere Methode darstellt. Die 7T-MRT ermöglicht es, kleine venöse Gefäße, MB und Kalzifizierungen effektiv darzustellen (Balchandani und Naidich 2015). Der verbesserte Gewebekontrast, der dank 7T darstellbar wird, ist ein weiterer Vorteil dieser Feldstärke für die neurologische Bildgebung. Die vorliegende Studie ist meines Wissens nach die erste, die systematisch die Detektion von MB in QSM und T2* in 3 und 7 Tesla vergleicht.

4.1.4 Ausblick

Aufgrund beträchtlicher technischer Anforderungen und aufwändiger Rekonstruktionsschritte (Chen et al. 2022) ist QSM bislang noch nicht Bestandteil der klinischen Routine. Die relativ neue Methode in Verbindung mit hohen MRT-Feldstärken stellt einen wichtigen Schritt hin zur spezifischen Bildgebung der Zusammensetzung des Hirngewebes dar (Vinayagamani et al. 2021). Auch mit Blick auf die funktionelle Bildgebung wird QSM in Studien bereits angewandt (Bianciardi et al. 2014, Balla et al. 2014, Özbay et al. 2016, Sun et al. 2017). Für die Zukunft sind Studien erforderlich, die die Ergebnisse der MB-Detektion der Ultrahochfeld-MRT – vor allem in QSM – post mortem verifizieren. Die 7T-MRT könnte außerdem genutzt werden, um MRT-Aufnahmezeiten zu verringern (Obusez et al. 2018). Für ältere Patienten, denen langes Liegen schwerfällt, ist dies ein Vorteil. Indem weniger Echos verwendet werden, können in der 7T-MRT mit der Hälfte der Aufnahmezeit MRT-Bilder gewonnen werden, die der Bildqualität des 3T-Tomographen entsprechen (Spincemaille et al. 2020). Außerdem nutzt QSM für die Rekonstruktion konventionelle GRE-MRT-Bilder, für deren Gewinnung neben der Standard-MRT keine zusätzliche Messung nötig ist (Reichenbach et al. 2015).

Der Übergang in der Nutzung der Ultrahochfeld-MRT vom reinen Forschungsinstrument hin zur breiteren Nutzung wurde 2017 mit der klinischen Zulassung eines 7T-Tomographen in den USA und Europa eingeläutet (U.S. Food and Drug Administration 2017). Heute sind die Erwartungen bezüglich der klinischen Anwendung ambivalent: Während viele Kliniker der breiteren Verfügbarkeit enthusiastisch entgegenblicken, sind andere aufgrund der hohen Kosten und der aufwändigen Instandhaltung skeptisch (Cosottini und Roccatagliata 2021). QSM ist als Methode, die die MB-Detektion mit hoher Sensitivität ermöglicht, für die neurologische Forschung (Vinayagamani et al.

2021) von großem Nutzen. Durch die unvollständig erklärten Aspekte der Pathogenese, Therapie und Prävention der CSVD stellt QSM eine wichtige technische Entwicklung für diese Krankheitsgruppe dar.

4.2 Kalzifizierungen

CSVD-Patienten wiesen in meinen Analysen signifikant mehr Kalzifizierungen auf als Kontrollen. Der Anteil der Kalzifizierungen/Gesamt-MB $7T_2^*$, also die Falsch-Positiv-Rate lag bei 6,9%.

Auch in der Literatur ist beschrieben, dass die Spezifität von QSM bezüglich der Detektion von Kalzifizierungen deutlich höher ist als jene auf der Basis von GRE-Phasebildern (Chen et al. 2014).

Die Ergebnisse meiner Studie passen zum Forschungsansatz, dass eine Dysfunktion der kleinen zerebralen Gefäße eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Kalzifizierungen spielen könnten (Tonduti et al. 2022). Es besteht außerdem ein Zusammenhang zwischen Kalzifizierungen der zerebralen Arterien und bestimmten Markern der CSVD, u.a. MB (Chen et al. 2019). Die Gefäßveränderungen durch Kalzifizierung könnten hierbei zu einer gesteigerten Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke führen, die in einer Extravasation von Blutzellen und entsprechend in MB resultiert. Ein anderer Erklärungsansatz besagt, dass Gefäßkalzifizierungen Ausdruck einer fortgeschrittenen CAA sind und als Folge anderer CAA-typischer Läsionen wie MB oder Mikroinfarkte auftreten (Bulk et al. 2018). Dazu passend konnten Kalzifizierungen in einer Ex vivo- $7T_2^*$ -MRT-Studie histopathologisch sowohl in Gefäßen, die gleichzeitig Aß aufwiesen, als auch in Gefäßen, die nicht von CAA betroffen waren, detektiert werden. Kalzifizierungen wurden außerdem in schweren CAA-Fällen beschrieben und zusammen mit Eisenablagerungen als *striped cortex* bezeichnet (Bulk et al. 2018). In meiner Studie konnten bei 31% der Teilnehmer Kalzifizierungen gefunden werden. In der Literatur sind zerebrale Kalzifizierungen, die oft zufällig entdeckt werden, bei bis zu 20% der älteren Bevölkerung beschrieben (Kostić und Petrović 2017). Diese höhere Prävalenz in meiner Arbeit ist zumindest zum Teil durch die Ultrahochfeld-MRT und die Nutzung von QSM zu erklären und verdeutlicht, dass eine Unterscheidung zwischen Kalzifizierungen und MB sinnvoll und nötig ist. Aus klinischer Sicht ist diese Differenzierung von großer Bedeutung, da sich Therapie, Diagnose und Prognose entscheidend ändern können (Chen et al. 2014): So erfordern beispielsweise MB in Folge einer Hypertonie eine andere Behandlung als Kalzifizierungen, die auf einen Hirntumor zurückgehen. Die in GRE-Sequenzen zur Unterscheidung von MB und Kalzifizierungen nötigen Informationen sind in den Phasebildern enthalten. Oftmals werden während der MRT-Aufnahme aber nur die Magnituden-Bilder automatisch abgespeichert (Haller et al. 2018). Zukünftig könnten sowohl Magnituden- als auch Phasen-Bilder abgespeichert werden, um die Berechnung von SWI oder QSM zu ermöglichen. Die Nutzung von QSM zur Differenzierung von Kalzifizierungen und MB könnte in Zukunft auch eine Alternative zur strahlenreichen CT darstellen, die aktuell zur Diagnostik von

zerebralen Kalzifizierungen als Goldstandard genutzt wird (Deistung et al. 2013c). Die genauere Unterscheidung von MB und Kalzifizierung führt zu einer veränderten Anzahl und Lokalisation an MB und ist für die Neuklassifizierung einzelner Probanden entscheidend. Hierdurch würde die CSVD-Diagnosesicherheit weiter verbessert werden.

4.3 Neuklassifizierung der Probanden mit Hilfe von 7T QSM

Mit Hilfe von 7T QSM war es mir möglich, eine im Vergleich zu 3T T2*-w veränderte Klassifizierung der Kohorte vorzunehmen. Zum einen erwies sich ein großer Teil (80%) der Kontrollen als „nicht MB-frei“, zum anderen konnten 7 CSVD-Patienten neu klassifiziert werden. Meine Studie zeigte auch, dass MB in der gesunden Normalbevölkerung häufiger auftreten könnten als angenommen: Ich wies bei 80% der Kontrollen MB in der 7T QSM nach. In einer bestehenden 7T T2*-Studie lag der Anteil gesunder Kontrollen (mittleres Alter 72,0 Jahre) mit mindestens einer MB bei 44% (Brundel et al. 2012). Es ist nachvollziehbar, dass die MB-Prävalenz in meiner Arbeit durch die Nutzung von QSM höher liegt, da QSM dem SWI in der MB-Detektion überlegen ist, und dasselbe für SWI und T2* gilt. In meiner Studie veränderte sich die Anzahl der Patienten mit gemischter Pathologie durch die Nutzung der 7T QSM stark: In der Ursprungsklassifizierung waren 7 der 48 bewerteten Studienteilnehmer in der Gruppe der Mischpathologie, im Anschluss waren es 21/48 (15% vs. 44%). In einer Studie, die Patienten mit CAA und solche mit gemischten MB verglich (Jensen-Kondering et al. 2020), waren beide Gruppen annähernd gleich groß. Auch in meiner Studie sind entsprechend der 7T QSM-Neuklassifizierung CAA- (n = 17) und Mischpathologie-Patienten (n = 21) ähnlich stark vertreten. Meines Wissens nach liegen keine Studien vor, die den Anteil von Mischpathologie-Patienten in einer Kohorte aus CSVD-Patienten und Kontrollen untersuchen. Es bleibt, das Ergebnis meiner Untersuchung als solches zu nennen und zu bedenken, dass der Anteil der Mischpathologie-Patienten in CSVD-Kohorten möglicherweise höher ist als bisher vermutet.

Da die Mischpathologie noch wenig erforscht ist und konkrete Therapieempfehlungen für dieses Patientenkollektiv fehlen, kann es sinnvoll sein, Patienten mit gemischtem Blutungsmuster bezüglich ihrer klinischen Behandlung einer der beiden CSVD-Gruppen (CAA oder HA) zuzuordnen. Eine Möglichkeit besteht darin, bei besagten Patienten das Verhältnis von lobären MB zur MB-Gesamtzahl zu ermitteln (*lobar/total MB-ratio*) (Blanc et al. 2019). In einer anderen Studie konnten Mischpathologie-Patienten mit Hilfe von cSS und CSO (Centrum semiovale)-EPVS den zwei CSVD-Hauptgruppen zugeordnet werden (Scheumann et al. 2020). Klinisch bedeutsam ist die Einteilung in eine CSVD-Gruppe mit Hinblick auf die ICH-Risikoeinschätzung: Das jährliche ICH-Rezidivrisiko liegt für Mischpathologie-Patienten (5,1%/Jahr) zwischen dem Risiko für HA-Patienten (1,6%/Jahr) und CAA-Patienten (10,4%/Jahr) (Pasi et al. 2018, Tsai et al. 2021). Eine genaue Lokalisation der MB von CSVD-Patienten ist entsprechend von Bedeutung. Meine Neuklassifizierung ist vor allem für jene

Patienten relevant, die anhand der 7T-MRT neu als CAA-Patienten klassifiziert wurden. Für diese 14 Patienten könnte ein höheres ICH-Risiko bestehen, dem auf therapeutischer Ebene begegnet werden muss, da CAA-Patienten (10,4%/Jahr) auch ein im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung (jährliches Risiko 0,025%) (van Asch et al. 2010, Kozberg et al. 2021) erhöhtes Risiko für eine wiederkehrende ICH aufweisen. Deshalb sollten diese Patienten Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmer, die ggf. aufgrund einer weiteren Diagnose (bspw. Vorhofflimmern) indiziert sind, nur nach ausführlicher Prüfung verordnet bekommen (Hemphill et al. 2015).

4.4 Mikroblutungen mit venöser Verbindung

Dieses Kapitel der Dissertation ist 2021 in einer Publikation im Journal Neurology erschienen (Rotta et al. 2021).

Ich konnte durch die Nutzung von QSM MB identifizieren, die eine direkte Verbindung zu venösen Gefäßen aufzeigen. Diese venösen MB stellten in meiner Arbeit 14% aller dargestellten MB dar. Der Großteil der detektierten venösen MB (87%) wurde in lobärer Lokalisation verortet, alle diese lobären venösen MB waren kortikal lokalisiert. Entsprechend wurden nur 5% der venösen MB in tiefen und 8% in infratentoriellen Regionen detektiert.

Im Subgruppenvergleich wiesen CAA-Patienten mit 19% das größte Verhältnis MB_{ven}/MB_{ges} auf. CAA- und Mischpathologie-Patienten zeigten sowohl in lobärer Lokalisation als auch bezüglich der Gesamtzahl signifikant mehr venöse MB auf als Kontrollen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchung deuten darauf hin, dass MB ihren Ursprung nicht nur im arteriellen Teil des Gefäßsystems haben, sondern dass auch venöse Gefäße eine Rolle in der Pathogenese von MB und der CSVD-Entstehung spielen. Frühere Studien haben die Unterscheidung zwischen MB arteriellen und venösen Ursprungs nicht explizit vorgenommen (Shoamanesh et al. 2011), so dass die vorliegenden Ergebnisse einen neuen Aspekt der Pathophysiologie von MB zeigen. Der Zusammenhang zwischen venösen Gefäßen, CSVD und MB ist komplex: Erkrankungen wie die arterielle Hypertension und CAA stellen Risikofaktoren für okklusive Arteriopathien dar (Houck et al. 2019). Diese Arteriopathien führen zu chronischen Ischämien, die wiederum das Auftreten von Kollagenablagerungen in venösen Gefäßen (venöse Kollagenisierung) begünstigen. Der Zusammenhang zwischen diesem Phänomen und der Verdickung der Gefäßwand kleiner zerebraler Venen konnte bereits gezeigt werden (Zhou et al. 2019). Der beschriebene Prozess führt zu einem erhöhten venösen Druck und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke. Sowohl arterielle als auch venöse Blut-Hirn-Schranken-Störungen und -Dysfunktionen sind mit der Schwere der CSVD korreliert (Freeze et al. 2020), gelten als ausschlaggebende Mechanismen der CSVD und als möglicher Startpunkt in der Pathogenese von MB (Schreiber et al. 2013, Wardlaw et al. 2017, Freeze et al. 2020). Weiterhin

4. Diskussion

konnten Studien den Zusammenhang zwischen der venösen Kollagenisierung und WMH (Black et al. 2009) und Lakunen (Keith et al. 2017), zwei wichtigen Bildgebungsmarkern der CSVD, zeigen. Da MB selbst ein wichtiger Marker der CSVD sind, stehen venöse Störungen im Verdacht, ebenfalls an der Entstehung von MB beteiligt zu sein (Zhang et al. 2019). Auch in 78% der untersuchten Venen von CAA-Patienten (Mendel et al. 2013) konnten A β -Ablagerungen nachgewiesen werden. Es ist denkbar, dass die venösen GefäÙe durch A β -Akkumulation (Dierksen et al. 2010, Gurol et al. 2012) oder durch Kollagenisierung und der daraus folgenden Ruptur, Leakage und GefäÙwand-Neumodellierung (van Veluw et al. 2019) geschädigt werden und zur Entstehung von MB beitragen (Morrone et al. 2020). Die Konzentrierung der venösen MB auf kortikale Bereiche und die Tatsache, dass in meiner Studie CAA-Patienten den größten Anteil venösen MB an der MB-Gesamtzahl aufweisen, deckt sich mit einer 7T-Studien die zeigt, dass die lobären MB von CAA-Patienten nahezu ausschließlich kortikal verteilt sind (Ni et al. 2015). In anderen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass 7T hinsichtlich der Läsionszuordnung in kortikale und subkortikale Lokalisation der 3T-MRT überlegen ist (Springer et al. 2016).

Meine Studie bietet den Vorteil der Ultrahochfeld-MRT, Suszeptibilitätseffekte des desoxygenierten Hämoglobins in Venen besser zu erfassen als 1,5T und 3T (Bouvy 2017). Durch die hohe räumliche Auflösung der Ultrahochfeld-MRT ist eine Bewertung der Suszeptibilität innerhalb kleinster GefäÙe möglich (Ladd et al. 2018). Insbesondere durch den *MSDI*-Algorithmus (Acosta-Cabronero et al. 2018), der für die QSM-Rekonstruktion der Studie verwendet wurde, ist eine hohe Spezifität für die Darstellung venöser Suszeptibilitäten gegeben. Es ist daher unwahrscheinlich, dass ich Arteriolen oder kleine Arterien fälschlicherweise als Venen interpretiert habe. Da der *blooming effect* in QSM im Gegensatz zu SWI und T2*-w nicht auftritt (Wang und Liu 2015), kann ich auch ausschließen, dass die sichtbare räumliche Nähe zwischen Venen und MB auf diesen Artefakt zurückzuführen ist.

Bisher wurde diese venöse Beteiligung an MB nicht in histopathologischen Studien untersucht. Für die Zukunft sind deshalb Studien nötig, die die in der Bildgebung gesehenen venösen MB mit den entsprechenden Läsionen korrelieren. Da Ultrahochfeld-MRT-Geräte nur an wenigen Zentren verfügbar sind, ist hierfür auch die Nutzung von 3T QSM denkbar. Wie in Kapitel 3.4.4 beschrieben, konnten mit Hilfe von 3T QSM in meiner Kohorte 46% der in 7T QSM detektierten venösen MB aufgezeigt werden. Die Nutzung von 3T-MRT würde es ermöglichen, mehr Teilnehmer in entsprechende Studien aufzunehmen und dadurch die Aussagekraft der selbigen zu erhöhen.

4.5 Kognition und Mikroblutungen

Meine Studie konnte einen Zusammenhang zwischen dem neuropsychologischen Status der Teilnehmer und der Anzahl an MB herstellen. Außerdem wurden signifikante Korrelationen zwischen der Anzahl an MB und den Ergebnissen in MMSE und CDR berechnet. Eine höhere MB-Anzahl geht in

4. Diskussion

meiner Kohorte mit schlechteren Ergebnissen in der MMSE einher.

In der Literatur existieren sowohl Studien, die eine signifikante Korrelation zwischen MB und MMSE-Ergebnis beobachten (Seo et al. 2007, Poels et al. 2012, Sparacia et al. 2017) als auch solche, die keinen Zusammenhang sehen (Hanyu et al. 2003, Patel et al. 2013, Heringa et al. 2014).

Vergleichbare Ergebnisse gibt es zur Korrelation von CDR und MB (Seo et al. 2007, Gregg et al. 2015). Meines Wissens nach hat keine Studie das Vorliegen von MB in QSM mit der kognitiven Leistung in einer CSVD-Kohorte korreliert. Um zu überprüfen, inwiefern das CDR ein geeignetes Instrument ist, um den Zusammenhang zwischen kognitive Einschränkungen und MB in QSM zu untersuchen, sind Studien mit mehr Teilnehmern wünschenswert.

Alle kognitiv eingeschränkten Patienten der Studie gehören der CSVD-Gruppe an, alle Kontrollen waren kognitiv normal. Studien bestätigen, dass die zerebrale Mikroangiopathie den kognitiven Abbau antreibt (Prins et al. 2005, Arvanitakis et al. 2011, Durrani et al. 2022) und CAA-Patienten schlechtere Kognitionsergebnisse aufweisen als Kontrollen (Durrani et al. 2022). Interessanterweise wurden auch alle HA-Patienten als kognitiv normal eingestuft. Dieses Ergebnis passt zur Einschätzung, dass das Risiko für kognitive Einschränkungen und Demenz bei Patienten mit lobären MB höher ist als bei Patienten mit tiefen MB (Pasi und Cordonnier 2020).

In meiner Studie wiesen kognitiv eingeschränkte (MCI und Demenz-) Patienten signifikant mehr MB auf als kognitiv normale Kontrollpersonen. Dies entspricht den Ergebnissen einer 7T-Studie, in der MCI/AD-Patienten ebenfalls eine höhere MB-Gesamtzahl aufzeigten als Kontrollen (Brundel et al. 2012). Die von mir verwendete neuropsychologische Testbatterie, auf deren Basis die Einteilung in die Subgruppen (kognitiv normal, MCI, Demenz) erfolgte, ist klinisch und für Forschungszwecke etabliert. Dank der verwendeten Tests kann die Einteilung als valide gelten.

Als Limitation ist zu nennen, dass für die Korrelationsanalysen keine Kovariablen, wie z.B. der Aß-Status, das Alter oder WMH berücksichtigt wurden. Außerdem kann ich, ähnlich wie bei anderen Studien (Werring et al. 2004), nicht ausschließen, dass die kognitiven Einschränkungen nicht kausal auf das Auftreten von MB zurückzuführen sind. Grundsätzlich gilt, dass die Auswirkungen von MB auf die Kognition schwer einzuschätzen sind, da diese fokale Läsionen darstellen. Ein Erklärungsansatz legt nahe, dass die umschriebenen Läsionen im Bereich kritischer subkortikalen Verbindungen (Zanon Zotin et al. 2021) ein entscheidender Mechanismus sind, durch den bei CSVD-Patienten kognitive Einschränkungen entstehen. Eine andere Hypothese besagt, dass MB Ausdruck und Konsequenz einer zugrunde liegenden globalen Hirnschädigung durch CSVD sind und keinen unabhängigen Einfluss auf die Kognition haben (Charidimou und Werring 2012, Haller et al. 2018). Inwieweit MB Einfluss auf kognitive Domänen haben oder aber Ausdruck einer zugrunde liegenden Pathologie sind, die wiederum die Kognition einschränkt, bleibt Gegenstand der Forschung.

Die Nutzung der Ultrahochfeld-MRT und insbesondere von QSM könnte in der Zukunft genutzt

werden, um präzise dargestellte Läsionen in bestimmten Hirnregionen mit den Ergebnissen in neuropsychologischen Tests zu korrelieren. Größere Kohorten würden dabei helfen, statistisch aussagekräftige Ergebnisse zu generieren.

4.6 Allgemeine Limitationen

Die Hauptlimitation der vorliegenden Studie ist die kleine Kohortengröße von 51 Personen. Dies ist im Kontext der Schwierigkeit zu sehen, ältere Probanden zu rekrutieren, die im 7T untersucht werden können. Die Kontraindikationen für eine 7T-MRT-Untersuchung sind deutlich weiter gefasst als für eine klinische 1,5T- oder 3T-Untersuchung und umfassen u.a. das Vorhandensein aktiver Implantate wie Herzschrittmacher oder Neurostimulatoren, metallischer Endoprothesen oder Cochleaimplantate. Außerdem muss es den Teilnehmern möglich sein, 50 Minuten bewegungslos im Gerät zu liegen. Hieraus ergeben sich Schwierigkeiten, ältere Probanden mit vaskulären Erkrankungen für 7T-Studien zu gewinnen. Bestehende Studien, die vergleichbare Kohorten untersuchten und 7T-MRT nutzten, umfassten allerdings nicht mehr Teilnehmer (Conijn et al. 2011, Brundel et al. 2012, Ni et al. 2015, Springer et al. 2016). Es ist vorstellbar, dass eine Stichprobenverzerrung hin zu gesünderen Probanden, die möglicherweise nicht das gesamte CSVD-Spektrum abdecken, aufgetreten ist. Auch dass nicht alle von mir untersuchten MRT-Scans in chronologisch einheitlicher Reihenfolge aufgenommen wurden, kann als Limitation der Studie gewertet werden. Eine weitere Limitation der Studie ist, dass nicht für alle Sequenzen die vollständigen Daten aller 51 Studienteilnehmer vorlagen und dass drei Kontrollpersonen der neuropsychologischen Testung nicht zustimmten, so dass einige Analysen an Subgruppen vorgenommen werden mussten.

Des Weiteren werden in der Literatur viele Vergleiche zwischen QSM und SWI vorgenommen, so dass die Nutzung von T2*-w anstatt von SWI in meiner Studie als Limitation aufgefasst werden kann. Verschiedene Arbeiten haben gezeigt, dass SWI MB mit einer höheren Sensitivität darstellt als Standard-GRE-Sequenzen (Cheng et al. 2013, Nandigam et al. 2009). Durch nicht-lokale Phaseneffekte werden MB in SWI-Sequenzen aber auf bis zu 300% ihrer tatsächlichen Größe geschätzt (Schrug et al. 2010). Obwohl SWI der T2*-w in der MB-Detektion überlegen ist, ist ein Vergleich von T2*-w und QSM sinnvoll, da hiermit der aktuell breit verfügbare klinische Goldstandard mit einer innovativen Technik verglichen wird. Für SWI sind – insbesondere in höheren Feldstärken – aufwändige Bildnachbearbeitungsschritte nötig, wohingegen T2*-w als Sequenz Teil der klinischen Routine gilt, flächendeckend genutzt werden kann und sich somit als Ausgangs-Klassifizierung und Vergleich anbietet.

4.7 Ausblick

Da 7T-MRT nur begrenzt verfügbar sind, wäre es praktikabel, künftig vermehrt 3T-Studien durchzuführen. So könnten, auch da für diese Feldstärke weniger Kontraindikationen bestehen, größere Teilnehmergruppen untersucht werden. In diesen 3T-Studien wäre eine Untersuchung von MB mit venöser Verbindung sinnvoll, um belastbarere Ergebnisse hinsichtlich dieser bisher nicht erforschten Pathologie zu erlangen. Standardisierte Rekonstruktionspipelines und damit einhergehend vergleichbare Ergebnisse zwischen verschiedenen Zentren könnten QSM so zu einer breiteren Anwendung verhelfen. Von besonderer Bedeutung sind ebenso histopathologische Studien, die die Läsionen (MB und Kalzifizierungen) mit den Bildgebungsmarkern abgleichen. Hierdurch wäre auch eine definitive (Neu-)Klassifizierung in CSVD-Subgruppen möglich. Durch eine genauere Subtypisierung der CSVD-Gruppen, wie ich sie in der vorliegenden Arbeit vorgenommen habe, könnten auch die therapeutischen Empfehlungen genauer formuliert werden. Die MRT entwickelt sich laufend weiter und ist ein unverzichtbares Werkzeug der Neurowissenschaften. Die mit der MRT verbundenen Erwartungen hinsichtlich der MB-Detektion und ihrer *mimics* sind entsprechend groß.

Zusammenfassung

Zerebrale Mikroblutungen (MB) sind einer der zentralen neuroradiologischen Marker der zerebralen Mikroangiopathie (cerebral small vessel disease, CSVD), die sich klinisch in Symptomen wie kognitiven Beeinträchtigungen und hämorrhagischen und ischämischen Schlaganfällen manifestiert. Durch die Verteilung der MB im Gehirn lässt sich die Gruppe der CSVD weiter unterteilen: Die zerebrale Amyloidangiopathie (CAA) ist mit streng lobären MB assoziiert, während MB im Rahmen einer hypertensiven Arteriopathie (HA) in tiefen Hirnregionen zu finden sind. Eine dritte Subgruppe, die Mischpathologie (Misch), zeichnet sich durch MB in tiefer und lobärer Lokalisation aus. In meiner Studie wurde eine Kohorte von 51 Personen untersucht (CSVD = 20 [CAA = 8, HA = 5, Misch = 7], Kontrollen = 31). Ich verglich das Vorliegen von MB anhand von 3T- und 7T-MRT in T2*-w- und QSM (Quantitative Susceptibility Mapping). Hierbei wurden mit Hilfe einer etablierten Rating-Skala (MARS) und einer semiautomatisierten App sowohl die Gesamtzahl der MB als auch die MB in lobärer, tiefer und infratentorieller Lokalisation erfasst. Die Kohorte wurde außerdem neuropsychologisch getestet und eingeteilt.

In meiner Arbeit wies ich nach, dass QSM signifikant mehr MB detektiert als T2*-w-MRT. Weiterhin wurden in der Ultrahochfeld-MRT signifikant mehr MB detektiert als in der 3T-MRT.

QSM ermöglichte außerdem die Unterscheidung zwischen MB und Kalzifizierungen. Durch die Nutzung von QSM erwiesen sich 6,9% der in T2*-w als MB gewerteten Läsionen als Kalzifizierungen. Durch die verbesserte Detektion von MB und ihrer Unterscheidung von Kalzifizierungen in 7T QSM änderte sich die Klassifizierung für einen Großteil der Teilnehmer: 80% der Kontrollpersonen wiesen MB auf, die sie in der Ursprungs-MRT (3T T2*) definitionsgemäß nicht zeigten und wurden neu klassifiziert. Außerdem wurden mehr Teilnehmer der Mischpathologie-Subgruppe zugeteilt.

Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigte sich mit MB mit venöser Verbindung, einem bisher wenig untersuchten Aspekt der MB-Pathogenese. In meiner Studie stellten diese in 7T QSM detektierten venösen MB 14% aller MB dar. CAA-Patienten wiesen mit 19% das größte Verhältnis venöser MB an Gesamt-MB auf.

Ich analysierte außerdem den Zusammenhang zwischen MB und kognitivem Status: Eine höhere Gesamtanzahl an MB ging in der Kohorte mit schlechteren Ergebnissen im Mini-Mental-Test und Clinical Dementia Rating einher, kognitiv eingeschränkte Probanden wiesen außerdem mehr MB auf als kognitiv unauffällige Personen.

Meine Studie betont das Potenzial von QSM und Ultrahochfeld-MRT für die MB-Detektion. Für CSVD-Patienten kann die daraus resultierende Neuklassifizierung therapeutische Konsequenzen mit sich bringen.

Literaturverzeichnis

1. Acosta-Cabronero J, Milovic C, Mattern H, Tejos C, Speck O, Callaghan MF: A robust multi-scale approach to Quantitative Susceptibility Mapping. *Neuroimage*. 183. 7–24 (2018)
2. Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, Bruijn RF de, van der Lugt A, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Vernooij MW: Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurol*. 73. 934–943 (2016)
3. Albrecht D, Isenberg AL, Stradford J, Monreal T, Sagare A, Pachicano M, Sweeney M, Toga A, Zlokovic B, Chui H, Joe E, Schneider L, Conti P, Jann K, Pa J: Associations between vascular function and Tau PET are associated with global cognition and amyloid. *J Neurosci*. 40. 8573–8586 (2020)
4. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA: Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 15. 934–943 (2016)
5. Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA: Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*. 69. 320–327 (2011)
6. Attems J: Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol*. 110. 345–359 (2005)
7. Azad R, Mittal P, Malhotra A, Gangrade S: Detection and differentiation of focal intracranial calcifications and chronic microbleeds using MRI. *J Clin Diagn Res*. 11. 19–23 (2017)
8. Balchandani P, Naidich TP: Ultra-High-Field MR Neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 36. 1204–1215 (2015)
9. Balla DZ, Sanchez-Panchuelo RM, Wharton SJ, Hagberg GE, Scheffler K, Francis ST, Bowtell R: Functional Quantitative Susceptibility Mapping (fQSM). *Neuroimage*. 100. 112–124 (2014)
10. Barnes SRS, Haacke EM: Susceptibility-weighted imaging: Clinical angiographic applications. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 17. 47–61 (2009)
11. Beladi S, McCreary C, Smith E, Lauzon ML, MacDonald M, Frayne R: Quantitative Susceptibility Mapping as an improved biomarker for cerebral microbleeds in small vessel disease (2012)
12. Benjamin P, Lawrence AJ, Lambert C, Patel B, Chung AW, MacKinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS: Strategic lacunes and their relationship to cognitive impairment in cerebral small vessel disease. *Neuroimage Clin*. 4. 828–837 (2014)
13. Benjamin P, Viessmann O, MacKinnon AD, Jezzard P, Markus HS: 7 Tesla MRI in cerebral small vessel disease. *Int J Stroke*. 10. 659–664 (2015)
14. Bian W, Hess CP, Chang SM, Nelson SJ, Lupo JM: Susceptibility-weighted MR imaging of radiation therapy-induced cerebral microbleeds in patients with glioma: a comparison between 3T and 7T. *Neuroradiology*. 56. 91–96 (2014)
15. Bianciardi M, van Gelderen P, Duyn JH: Investigation of BOLD fMRI resonance frequency shifts and quantitative susceptibility changes at 7 T. *Hum Brain Mapp*. 35. 2191–2205 (2014)
16. Bilgel M, An Y, Helprey J, Elkins W, Gomez G, Wong DF, Davatzikos C, Ferrucci L, Resnick SM: Effects of amyloid pathology and neurodegeneration on cognitive change in cognitively normal adults. *Brain*. 141. 2475–2485 (2018)

Literaturverzeichnis

17. Black S, Gao F, Bilbao J: Understanding white matter disease: Imaging-pathological correlations in vascular cognitive impairment. *Stroke*. 40. 48-52 (2009)
18. Blanc C, Viguier A, Calviere L, Planton M, Albucher JF, Rousseau V, Sommet A, Bonneville F, Pariente J, Olivot JM, Raposo N: Underlying small vessel disease associated with mixed cerebral microbleeds. *Front Neurol*. 10. 1126 (2019)
19. Bouvy WH: Zooming in on cerebral small vessels in ageing and dementia. pp. 119–124. Universiteit Utrecht 2017.
20. Boyle PA, Yu L, Nag S, Leurgans S, Wilson RS, Bennett DA, Schneider JA: Cerebral amyloid angiopathy and cognitive outcomes in community-based older persons. *Neurology*. 85. 1930–1936 (2015)
21. Brundel M, Heringa SM, Bresser J de, Koek HL, Zwanenburg JJM, Jaap Kappelle L, Luijten PR, Biessels GJ: High prevalence of cerebral microbleeds at 7 Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 31. 259–263 (2012)
22. Bulk M, Moursel LG, van der Graaf LM, van Veluw SJ, Greenberg SM, van Duinen SG, van Buchem MA, van Rooden S, van der Weerd L: Cerebral amyloid angiopathy with vascular iron accumulation and calcification. *Stroke*. 49. 2081–2087 (2018)
23. Cannistraro RJ, Badi M, Eidelman BH, Dickson DW, Middlebrooks EH, Meschia JF: CNS small vessel disease: A clinical review. *Neurology*. 92. 1146–1156 (2019)
24. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron J-C, Pasi M, Albucher JF, Banerjee G, Barbato C, Bonneville F, Brandner S, Calviere L, Caparros F, Casolla B, Cordonnier C, Delisle M-B, Deramecourt V, Dichgans M, Gokcal E, Herms J, Hernandez-Guillamon M, Jäger HR, Jaunmuktane Z, Linn J, Martinez-Ramirez S, Martínez-Sáez E, Mawrin C, Montaner J, Moulin S, Olivot J-M, Piazza F, Puy L, Raposo N, Rodrigues MA, Roeber S, Romero JR, Samarasekera N, Schneider JA, Schreiber S, Schreiber F, Schwall C, Smith C, Szalardy L, Varlet P, Viguier A, Wardlaw JM, Warren A, Wollenweber FA, Zedde M, van Buchem MA, Gurol ME, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Smith EE, Werring DJ, Greenberg SM: The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: A multicentre, retrospective, MRI–neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol*. 21. 714–725 (2022)
25. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM: Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain*. 140. 1829–1850 (2017)
26. Charidimou A, Pantoni L, Love S: The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 11. 6–18 (2016)
27. Charidimou A, Werring DJ: Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: An update. *J Neurol Sci*. 322. 50–55 (2012)
28. Chen W, Zhu W, Kovanlikaya I, Kovanlikaya A, Liu T, Wang S, Salustri C, Wang Y: Intracranial calcifications and hemorrhages: Characterization with Quantitative Susceptibility Mapping. *Radiology*. 270. 496–505 (2014)
29. Chen Y, Genc O, Poynton CB, Banerjee S, Hess CP, Lupo JM: Comparison of Quantitative Susceptibility Mapping methods on evaluating radiation-induced cerebral microbleeds and basal ganglia at 3T and 7T. *NMR Biomed*. e4666 (2022)
30. Chen Y-C, Wei X-E, Lu J, Qiao R-H, Shen X-F, Li Y-H: Correlation between intracranial arterial calcification and imaging of cerebral small vessel disease. *Front Neurol*. 10. 426 (2019)
31. Cheng A-L, Batool S, McCreary CR, Lauzon ML, Frayne R, Goyal M, Smith EE: Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*. 44. 2782–2786 (2013)

Literaturverzeichnis

32. Chiang GC, Cruz Hernandez JC, Kantarci K, Jack CR, Weiner MW: Cerebral Microbleeds, CSF p-Tau, and Cognitive Decline: Significance of Anatomic Distribution. *AJNR Am J Neuroradiol.* 36. 1635–1641 (2015)
33. Cicchetti DV: Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment.* 6. 284–290 (1994)
34. Cocker LJ de, Lindenholz A, Zwanenburg JJ, van der Kolk AG, Zwartbol M, Luijten PR, Hendrikse J: Clinical vascular imaging in the brain at 7T. *Neuroimage.* 168. 452–458 (2018)
35. Cohen J: *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (Second Edition).* pp. 459. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. Hillsdale, New Jersey 1988.
36. Conijn MMA, Geerlings MI, Biessels G-J, Takahara T, Witkamp TD, Zwanenburg JJM, Luijten PR, Hendrikse J: Cerebral microbleeds on MR imaging: Comparison between 1.5 and 7T. *AJNR Am J Neuroradiol.* 32. 1043–1049 (2011)
37. Conijn MMA, Geerlings MI, Luijten PR, Zwanenburg JJM, Visser F, Biessels GJ, Hendrikse J: Visualization of cerebral microbleeds with dual-echo T2*-weighted magnetic resonance imaging at 7.0 T. *J Magn Reson Imaging.* 32. 52–59 (2010)
38. Cordonnier C, van der Flier WM: Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain.* 134. 335–344 (2011)
39. Cosottini M, Roccatagliata L: Neuroimaging at 7 T: are we ready for clinical transition? *Eur Radiol Exp.* 5. 37 (2021)
40. Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Güllmar D, Trampel R, Turner R, Reichenbach JR: High-resolution MR imaging of the human brainstem in vivo at 7 Tesla. *Front Hum Neurosci.* 7. 710 (2013a)
41. Deistung A, Schäfer A, Schweser F, Biedermann U, Turner R, Reichenbach JR: Toward in vivo histology: a comparison of Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) with magnitude-, phase-, and R2*-imaging at ultra-high magnetic field strength. *Neuroimage.* 65. 299–314 (2013b)
42. Deistung A, Schweser F, Wiestler B, Abello M, Roethke M, Sahm F, Wick W, Nagel AM, Heiland S, Schlemmer H-P, Bendszus M, Reichenbach JR, Radbruch A: Quantitative Susceptibility Mapping differentiates between blood depositions and calcifications in patients with glioblastoma. *PLoS One.* 8. e57924 (2013c)
43. Del Valdés Hernández MC, Maconick LC, Muñoz Maniega S, Wang X, Wiseman S, Armitage PA, Doubal FN, Makin S, Sudlow CLM, Dennis MS, Deary IJ, Bastin M, Wardlaw JM: A comparison of location of acute symptomatic vs. 'silent' small vessel lesions. *Int J Stroke.* 10. 1044–1050 (2015)
44. Dierksen GA, Skehan ME, Khan MA, Jeng J, Nandigam RNK, Becker JA, Kumar A, Neal KL, Betensky RA, Frosch MP, Rosand J, Johnson KA, Viswanathan A, Salat DH, Greenberg SM: Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy. *Ann Neurol.* 68. 545–548 (2010)
45. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiríksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, Lopez OL, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ: Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology.* 88. 2089–2097 (2017)
46. Durrani R, Wang M, Cox E, Irving E, Saad F, McCreary CR, Beaudin AE, Gee M, Nelles K, Sajobi TT, Ismail Z, Camicioli R, Smith EE: Mediators of cognitive impairment in cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke.* Online ahead of print, doi: 10.1177/17474930221099352 (2022)
47. Eskreis-Winkler S, Zhang Y, Zhang J, Liu Z, Dimov A, Gupta A, Wang Y: The clinical utility of QSM: disease diagnosis, medical management, and surgical planning. *NMR Biomed.* 30 (2017)

48. Fan AP, Bilgic B, Gagnon L, Witzel T, Bhat H, Rosen BR, Adalsteinsson E: Quantitative oxygenation venography from MRI phase. *Magn Reson Med.* 72. 149–159 (2014)
49. Farid K, Charidimou A, Baron J-C: Amyloid positron emission tomography in sporadic cerebral amyloid angiopathy: A systematic critical update. *Neuroimage Clin.* 15. 247–263 (2017)
50. Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, Hurtig HI, Zimmerman RA: MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol.* 149. 351–356 (1987)
51. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung H-P: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 20. 637-642 (1999)
52. FDA clears first 7T magnetic resonance imaging device. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-7t-magnetic-resonance-imaging-device>
53. Feng X, Deistung A, Reichenbach JR: Quantitative Susceptibility Mapping (QSM) and R2* in the human brain at 3T: Evaluation of intra-scanner repeatability. *Z Med Phys.* 28. 36–48 (2018)
54. Fisher M, French S, Ji P, Kim RC: Cerebral microbleeds in the elderly: a pathological analysis. *Stroke.* 41. 2782–2785 (2010)
55. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 12. 189–198 (1975)
56. Freeze WM, Jacobs HIL, Jong JJ de, Verheggen ICM, Gronenschild EHBM, Palm WM, Hoff EI, Wardlaw JM, Jansen JFA, Verhey FR, Backes WH: White matter hyperintensities mediate the association between blood-brain barrier leakage and information processing speed. *Neurobiol Aging.* 85. 113–122 (2020)
57. Frey BM, Petersen M, Schlemm E, Mayer C, Hanning U, Engelke K, Fiehler J, Borof K, Jagodzinski A, Gerloff C, Thomalla G, Cheng B: White matter integrity and structural brain network topology in cerebral small vessel disease: The Hamburg city health study. *Hum Brain Mapp.* 42. 1406–1415 (2021)
58. Goos JDC, Kester MI, Barkhof F, Klein M, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM: Patients with Alzheimer disease with multiple microbleeds: relation with cerebrospinal fluid biomarkers and cognition. *Stroke.* 40. 3455–3460 (2009)
59. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Launer LJ, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Petersen RC, Schneider JA, Tzourio C, Arnett DK, Bennett DA, Chui HC, Higashida RT, Lindquist R, Nilsson PM, Roman GC, Sellke FW, Seshadri S: Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 42. 2672–2713 (2011)
60. Greenberg SM, Bacskai BJ, Hernandez-Guillamon M, Pruzin J, Sperling R, van Veluw SJ: Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways. *Nat Rev Neurol.* 16. 30–42 (2020)
61. Greenberg SM, Charidimou A: Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Evolution of the Boston Criteria. *Stroke.* 49. 491–497 (2018)
62. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW: Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: Detection by gradient-echo MRI. *Neurology.* 46. 1751–1754 (1996)
63. Greenberg SM, Nandigam RNK, Delgado P, Betensky RA, Rosand J, Viswanathan A, Frosch MP, Smith EE: Microbleeds versus macrobleeds: Evidence for distinct entities. *Stroke.* 40. 2382–2386 (2009a)

Literaturverzeichnis

64. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, Viswanathan A, Al-Shahi Salman R, Warach S, Launer LJ, van Buchem MA, Breteler MMB: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 8. 165–174 (2009b)
65. Gregg NM, Kim AE, Gurol ME, Lopez OL, Aizenstein HJ, Price JC, Mathis CA, James JA, Snitz BE, Cohen AD, Kamboh MI, Minhas D, Weissfeld LA, Tamburo EL, Klunk WE: Incidental cerebral microbleeds and cerebral blood flow in elderly individuals. *JAMA Neurol.* 72. 1021–1028 (2015)
66. Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, Yousry TA, Kallis C, Jäger HR, Werring DJ: The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology.* 73. 1759–1766 (2009)
67. Gupta RK, Rao SB, Jain R, Pal L, Kumar R, Venkatesh SK, Rathore RK: Differentiation of calcification from chronic hemorrhage with corrected gradient echo phase imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 25. 698–704 (2001)
68. Gurol ME, Biessels GJ, Polimeni JR: Advanced neuroimaging to unravel mechanisms of cerebral small vessel diseases. *Stroke.* 51. 29–37 (2020)
69. Gurol ME, Dierksen G, Betensky R, Gidicsin C, Halpin A, Becker A, Carmasin J, Ayres A, Schwab K, Viswanathan A, Salat D, Rosand J, Johnson KA, Greenberg SM: Predicting sites of new hemorrhage with amyloid imaging in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology.* 79. 320–326 (2012)
70. Haller S, Vernooij MW, Kuijper JPA, Larsson E-M, Jäger HR, Barkhof F: Cerebral microbleeds: Imaging and clinical significance. *Radiology.* 287. 11–28 (2018)
71. Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, Takasaki M, Abe K: Cerebral microbleeds in Alzheimer's disease. *J Neurol.* 250. 1496–1497 (2003)
72. Hemphill JC, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 46. 2032–2060 (2015)
73. Heringa SM, Reijmer YD, Leemans A, Koek HL, Kappelle LJ, Biessels GJ: Multiple microbleeds are related to cerebral network disruptions in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 38. 211–221 (2014)
74. Hermier M, Nighoghossian N, Derex L, Berthezène Y, Blanc-Lasserre K, Trouillas P, Froment JC: MRI of acute post-ischemic cerebral hemorrhage in stroke patients: Diagnosis with T2*-weighted gradient-echo sequences. *Neuroradiology.* 43. 809–815 (2001)
75. Hinoda T, Fushimi Y, Okada T, Fujimoto K, Liu C, Yamamoto A, Okada T, Kido A, Togashi K: Quantitative Susceptibility Mapping at 3 T and 1.5 T: Evaluation of Consistency and Reproducibility. *Invest Radiol.* 50. 522–530 (2015)
76. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ: Intracerebral hemorrhage: An update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother.* 19. 679–694 (2019)
77. Hotz I, Deschwanden PF, Mérillat S, Liem F, Kollias S, Jäncke L: Associations of subclinical cerebral small vessel disease and processing speed in non-demented subjects: A 7-year study. *Neuroimage Clin.* 32. 102884 (2021)
78. Houck AL, Gutierrez J, Gao F, Igwe KC, Colon JM, Black SE, Brickman AM: Increased diameters of the internal cerebral veins and the basal veins of Rosenthal are associated with white matter hyperintensity volume. *AJNR Am J Neuroradiol.* 40. 1712–1718 (2019)
79. Huck J, Wanner Y, Fan AP, Jäger A-T, Grahl S, Schneider U, Villringer A, Steele CJ, Tardif CL, Bazin P-L, Gauthier CJ: High resolution atlas of the venous brain vasculature from 7 T Quantitative Susceptibility Maps. *B Brain Struct Funct.* 224. 2467–2485 (2019)

80. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL: A new clinical scale for the staging of dementia. *T Br J Psychiatry*. 140. 566–572 (1982)
81. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, van der Flier WM, Villemagne VL, Frisoni GB, Fleisher AS, Lleó A, Mintun MA, Wallin A, Engelborghs S, Na DL, Chételat G, Molinuevo JL, Landau SM, Mattsson N, Kornhuber J, Sabri O, Rowe CC, Parnetti L, Popp J, Fladby T, Jagust WJ, Aalten P, Lee DY, Vandenberghe R, Resende de Oliveira C, Kapaki E, Froelich L, Ivanoiu A, Gabryelewicz T, Verbeek MM, Sanchez-Juan P, Hildebrandt H, Camus V, Zboch M, Brooks DJ, Drzezga A, Rinne JO, Newberg A, Mendonça A de, Sarazin M, Rabinovici GD, Madsen K, Kramberger MG, Nordberg A, Mok V, Mroczko B, Wolk DA, Meyer PT, Tsolaki M, Scheltens P, Verhey FRJ, Visser PJ, Aarsland D, Alcolea D, Alexander M, Almdahl IS, Arnold SE, Baldeiras I, Barthel H, van Berckel BNM, Blennow K, van Buchem MA, Cavado E, Chen K, Chipi E, Cohen AD, Förster S, Fortea J, Frederiksen KS, Freund-Levi Y, Gkatzima O, Gordon MF, Grimmer T, Hampel H, Hausner L, Hellwig S, Herukka S-K, Johannsen P, Klimkowicz-Mrowiec A, Köhler S, Koglin N, van Laere K, Leon M de, Lisetti V, Maier W, Marcusson J, Meulenbroek O, Møllergård HM, Morris JC, Nordlund A, Novak GP, Paraskevas GP, Perera G, Peters O, Ramakers IHGB, Rami L, Rodríguez-Rodríguez E, Roe CM, Rot U, Rütther E, Santana I, Schröder J, Seo SW, Soinen H, Spuru L, Stomrud E, Struyfs H, Teunissen CE, Vos SJB, van Waalwijk Doorn LJC, Waldemar G, Wallin ÅK, Wiltfang J, Zetterberg H: Association of cerebral amyloid- β aggregation with cognitive functioning in persons without dementia. *JAMA Psychiatry*. 75. 84–95 (2018)
82. Jensen-Kondering UR, Weiler C, Langguth P, Larsen N, Flüh C, Kuhlenbäumer G, Jansen O, Margraf NG: Clinical and radiological differences between patients with probable cerebral amyloid angiopathy and mixed cerebral microbleeds. *J Neurol*. 267. 3602–3608 (2020)
83. Jiang Y, Wang Y, Yuan Z, Xu K, Zhang K, Zhu Z, Li P, Suo C, Tian W, Fan M, Jin L, Ye W, Dong Q, Cui M, Chen X: Total cerebral small vessel disease burden is related to worse performance on the Mini-Mental State Examination and incident dementia: A prospective 5-Year follow-up. *J Alzheimers Dis*. 69. 253–262 (2019)
84. Keage HAD, Carare RO, Friedland RP, Ince PG, Love S, Nicoll JA, Wharton SB, Weller RO, Brayne C: Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol*. 9. 3 (2009)
85. Keith J, Gao F-Q, Noor R, Kiss A, Balasubramaniam G, Au K, Rogaeva E, Masellis M, Black SE: Collagenosis of the deep medullary veins: An underrecognized pathologic correlate of white matter hyperintensities and periventricular infarction? *J Neuropathol Exp Neurol*. 76. 299–312 (2017)
86. Kim YJ, Kim HJ, Park J-H, Kim S, Woo S-Y, Kwak K-C, Lee JM, Jung N-Y, Kim JS, Choe YS, Lee K-H, Moon SH, Lee J-H, Kim YJ, Werring DJ, Na DL, Seo SW: Synergistic effects of longitudinal amyloid and vascular changes on lobar microbleeds. *Neurology*. 87. 1575–1582 (2016)
87. Klakotskaia D, Agca C, Richardson RA, Stopa EG, Schachtman TR, Agca Y: Memory deficiency, cerebral amyloid angiopathy, and amyloid- β plaques in APP+PS1 double transgenic rat model of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 13. e0195469 (2018)
88. Klohs J, Deistung A, Schweser F, Grandjean J, Dominiotto M, Waschkes C, Nitsch RM, Knuesel I, Reichenbach JR, Rudin M: Detection of cerebral microbleeds with Quantitative Susceptibility Mapping in the ArcAbeta mouse model of cerebral amyloidosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 31. 2282–2292 (2011)
89. Kostić VS, Petrović IN: Brain Calcification and Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 17. 2 (2017)
90. Kövari E, Charidimou A, Herrmann FR, Giannakopoulos P, Bouras C, Gold G: No neuropathological evidence for a direct topographical relation between microbleeds and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun*. 3. 49 (2015)

Literaturverzeichnis

91. Kozberg MG, Perosa V, Gurol ME, van Veluw SJ: A practical approach to the management of cerebral amyloid angiopathy. *Int J Stroke*. 16. 356–369 (2021)
92. Kuijf HJ, Bresser J de, Biessels GJ, Viergever MA, Vincken KL: Detecting cerebral microbleeds in 7.0 T MR images using the radial symmetry transform. *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2011 IEEE International Symposium on Biomedical Imaging*. 758–761 (2011)
93. Kuijf HJ, Bresser J de, Geerlings MI, Conijn MMA, Viergever MA, Biessels GJ, Vincken KL: Efficient detection of cerebral microbleeds on 7.0 T MR images using the radial symmetry transform. *Neuroimage*. 59. 2266–2273 (2012)
94. Kuijf HJ, Brundel M, Bresser J de, van Veluw SJ, Heringa SM, Viergever MA, Biessels GJ, Vincken KL: Semi-automated detection of cerebral microbleeds on 3.0 T MR Images. *PloS One*. 8. e66610 (2013)
95. Ladd ME, Bachert P, Meyerspeer M, Moser E, Nagel AM, Norris DG, Schmitter S, Speck O, Straub S, Zaiss M: Pros and cons of ultra-high-field MRI/MRS for human application. *Prog Nucl Magn Reson Spectrosc*. 109. 1–50 (2018)
96. Lancione M, Donatelli G, Cecchi P, Cosottini M, Tosetti M, Costagli M: Echo-time dependency of Quantitative Susceptibility Mapping reproducibility at different magnetic field strengths. *Neuroimage*. 197. 557–564 (2019)
97. Lawrence AJ, Patel B, Morris RG, MacKinnon AD, Rich PM, Barrick TR, Markus HS: Mechanisms of cognitive impairment in cerebral small vessel disease: multimodal MRI results from the St George's cognition and neuroimaging in stroke (SCANS) study. *PloS One*. 8. e61014 (2013)
98. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH: Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant*. 27. 1711–1722 (2018)
99. Li W, Wu B, Liu C: Quantitative Susceptibility Mapping of human brain reflects spatial variation in tissue composition. *Neuroimage*. 55. 1645–1656 (2011)
100. Liem MK, Lesnik Oberstein SAJ, Haan J, van der Neut IL, Ferrari MD, van Buchem MA, Middelkoop HAM, van der Grond J: MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology*. 72. 143–148 (2009)
101. Lin P-Y, Chao T-C, Wu M-L: Quantitative Susceptibility Mapping of human brain at 3T: a multisite reproducibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 36. 467–474 (2015)
102. Litak J, Mazurek M, Kulesza B, Szmygin P, Litak J, Kamieniak P, Grochowski C: Cerebral small vessel disease. *Int J Mol Sci*. 21 (2020)
103. Liu C, Li W, Tong KA, Yeom KW, Kuzminski S: Susceptibility-Weighted Imaging and Quantitative Susceptibility Mapping in the brain. *J Magn Reson Imaging*. 42. 23–41 (2015)
104. Liu J, Xia S, Hanks R, Wiseman N, Peng C, Zhou S, Haacke EM, Kou Z: Susceptibility Weighted Imaging and mapping of micro-hemorrhages and major deep veins after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 33. 10–21 (2016)
105. Liu T, Surapaneni K, Lou M, Cheng L, Spincemaille P, Wang Y: Cerebral microbleeds: Burden assessment by using Quantitative Susceptibility Mapping. *Radiology*. 262. 269–278 (2012)
106. Lowe D, Balsis S, Bengel J, Geraci L, Toomey L, Gutierrez Ramirez A: How do scores on the ADAS-Cog, MMSE, and CDR-SOB correspond? *Clin Neuropsychol*. 29. 1002–1009 (2015)
107. Martinez-Ramirez S, Greenberg SM, Viswanathan A: Cerebral microbleeds: overview and implications in cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. 6. 33 (2014)
108. McCarron MO, Nicoll JAR: Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 3. 484–492 (2004)

Literaturverzeichnis

109. Mendel T, Wierzba-Bobrowicz T, Stępień T, Szpak GM: β -amyloid deposits in veins in patients with cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage. *Folia Neuropathol.* 51. 120–126 (2013)
110. Morrone CD, Bishay J, McLaurin J: Potential role of venular amyloid in Alzheimer's Disease pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 21 (2020)
111. Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, Skehan ME, Smith EE, Rosand J, Greenberg SM, Dickerson BC: MR imaging detection of cerebral microbleeds: Effect of Susceptibility-Weighted Imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol.* 30. 338–343 (2009)
112. Nannoni S, Ohlmeier L, Brown RB, Morris RG, MacKinnon AD, Markus HS: Cognitive impact of cerebral microbleeds in patients with symptomatic small vessel disease. *Int J Stroke.* 17. 415–424 (2022)
113. Ni J, Auriel E, Martinez-Ramirez S, Keil B, Reed AK, Fotiadis P, Gurol EM, Greenberg SM, Viswanathan A: Cortical localization of microbleeds in cerebral amyloid angiopathy: An ultra high-field 7T MRI study. *J Alzheimers Dis.* 43. 1325–1330 (2015)
114. Obusez EC, Lowe M, Oh S-H, Wang I, Jennifer B, Ruggieri P, Hill V, Lockwood D, Emch T, Moon D, Loy G, Lee J, Kiczek M, Manoj M, Statsevych V, Stultz T, Jones SE: 7T MR of intracranial pathology: Preliminary observations and comparisons to 3T and 1.5T. *Neuroimage.* 168. 459–476 (2018)
115. Özbay PS, Warnock G, Rossi C, Kuhn F, Akin B, Pruessmann KP, Nanz D: Probing neuronal activation by functional Quantitative Susceptibility Mapping under a visual paradigm: A group level comparison with BOLD fMRI and PET. *Neuroimage.* 137. 52–60 (2016)
116. Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 9. 689-701 (2010)
117. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, Auriel E, Ayres A, Schwab KM, Goldstein JN, Rosand J, Viswanathan A, Pantoni L, Greenberg SM, Gurol ME: Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds: Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology.* 90. e119-e126 (2018)
118. Pasi M, Cordonnier C: Clinical relevance of cerebral small vessel diseases. *Stroke.* 51. 47–53 (2020)
119. Patel B, Lawrence AJ, Chung AW, Rich P, MacKinnon AD, Morris RG, Barrick TR, Markus HS: Cerebral microbleeds and cognition in patients with symptomatic small vessel disease. *Stroke.* 44. 356–361 (2013)
120. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB, Vernooij MW: Incidence of cerebral microbleeds in the general population: the Rotterdam Scan Study. *Stroke.* 42. 656–661 (2011)
121. Poels MMF, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler MMB, Vernooij MW: Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 78. 326–333 (2012)
122. Prins ND, van Dijk EJ, Heijer T den, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB: Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain.* 128. 2034–2041 (2005)
123. Puy L, Pasi M, Rodrigues M, van Veluw SJ, Tsivgoulis G, Shoamanesh A, Cordonnier C: Cerebral microbleeds: From depiction to interpretation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* (2021)
124. Pyatigorskaya N, Santin MD: QSM as a new powerful tool for clinical practice in neuroimaging. *J Neuroradiol.* 48. 25–27 (2021)

125. Reichenbach JR, Schweser F, Serres B, Deistung A: Quantitative Susceptibility Mapping: Concepts and applications. *Clin Neuroradiol.* 25 Suppl 2. 225–230 (2015)
126. Reichenbach JR, Venkatesan R, Schillinger DJ, Kido DK, Haacke EM: Small vessels in the human brain: MR venography with deoxyhemoglobin as an intrinsic contrast agent. *Radiology.* 204. 272–277 (1997)
127. Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, Moran EK, Eng E, Buckner RL, Sperling RA, Johnson KA: Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol.* 67. 353–364 (2010)
128. Rochefort L de, Brown R, Prince MR, Wang Y: Quantitative MR Susceptibility Mapping using piece-wise constant regularized inversion of the magnetic field. *Magn Reson Med.* 60. 1003–1009 (2008)
129. Rosenblum WI: Fibrinoid necrosis of small brain arteries and arterioles and miliary aneurysms as causes of hypertensive hemorrhage: A critical reappraisal. *Acta Neuropathol.* 116. 361–369 (2008)
130. Rotta J, Perosa V, Yakupov R, Kuijf HJ, Schreiber F, Dobisch L, Oltmer J, Assmann A, Speck O, Heinze H-J, Acosta-Cabronero J, Düzel E, Schreiber S: Detection of cerebral microbleeds with venous connection at 7-Tesla MRI. *Neurology.* 96. e2048-e2057 (2021)
131. Rua C, Clarke WT, Driver ID, Mougín O, Morgan AT, Clare S, Francis S, Muir KW, Wise RG, Carpenter TA, Williams GB, Rowe JB, Bowtell R, Rodgers CT: Multi-centre, multi-vendor reproducibility of 7T QSM and R2* in the human brain: Results from the UK7T study. *Neuroimage.* 223. 117358 (2020)
132. Ruetten PPR, Gillard JH, Graves MJ: Introduction to Quantitative Susceptibility Mapping and Susceptibility Weighted Imaging. *Br J Radiol.* 92. 20181016 (2019)
133. Samarasekera N, Smith C, Al-Shahi Salman R: The association between cerebral amyloid angiopathy and intracerebral haemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 83. 275–281 (2012)
134. Saridin FN, Hilal S, Villaraza SG, Reilhac A, Gyanwali B, Tanaka T, Stephenson MC, Ng SL, Vrooman H, van der Flier WM, Chen CLH: Brain amyloid β , cerebral small vessel disease, and cognition: A memory clinic study. *Neurology.* 95. e2845-e2853 (2020)
135. Scarabino T: High field brain MRI. Use in clinical practice. pp. 385. Springer International Publishing. Cham 2017.
136. Scheid R, Ott DV, Roth H, Schroeter ML, Cramon DY von: Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 Tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma.* 24. 1811–1816 (2007)
137. Scheumann V, Schreiber F, Perosa V, Assmann A, Mawrin C, Garz C, Heinze H-J, Görtler M, Düzel E, Vielhaber S, Charidimou A, Schreiber S: MRI phenotyping of underlying cerebral small vessel disease in mixed hemorrhage patients. *J Neurol Sci.* 419. 117173 (2020)
138. Schmidt R, Fazekas F, Kapeller P, Schmidt H, Hartung HP: MRI white matter hyperintensities: three-year follow-up of the Austrian Stroke Prevention Study. *Neurology.* 53. 132–139 (1999)
139. Schofield MA, Zhu Y: Fast phase unwrapping algorithm for interferometric applications. *Opt Lett.* 28. 1194–1196 (2003)
140. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, Vinters HV, Haacke EM, Holshouser B, Kido D, Kirsch WM: Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: A postmortem MRI study. *Acta Neuropathol.* 119. 291–302 (2010)

141. Schreiber S, Bueche CZ, Garz C, Braun H: Blood brain barrier breakdown as the starting point of cerebral small vessel disease? - New insights from a rat model. *Exp Transl Stroke Med.* 5. 4 (2013)
142. Schweser F, Deistung A, Lehr BW, Reichenbach JR: Differentiation between diamagnetic and paramagnetic cerebral lesions based on magnetic susceptibility mapping. *Med Phys.* 37. 5165–5178 (2010)
143. Schweser F, Deistung A, Reichenbach JR: Foundations of MRI phase imaging and processing for Quantitative Susceptibility Mapping (QSM). *Z Med Phys.* 26. 6–34 (2016)
144. Seo SW, Hwa Lee B, Kim E-J, Chin J, Sun Cho Y, Yoon U, Na DL: Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia. *Stroke.* 38. 1949–1951 (2007)
145. Shams S, Martola J, Cavallin L, Granberg T, Shams M, Aspelin P, Wahlund LO, Kristoffersen-Wiberg M: SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 36. 1089–1095 (2015)
146. Shi Y, Wardlaw JM: Update on cerebral small vessel disease: A dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol.* 1. 83–92 (2016)
147. Shoamanesh A, Kwok CS, Benavente O: Cerebral microbleeds: Histopathological correlation of neuroimaging. *Cerebrovasc Dis.* 32. 528–534 (2011)
148. Shoamanesh A, Pearce LA, Bazan C, Catanese L, McClure LA, Sharma M, Marti-Fabregas J, Anderson DC, Kase CS, Hart RG, Benavente OR: Microbleeds in the Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes Trial: Stroke, mortality, and treatment interactions. *Ann Neurol.* 82. 196–207 (2017)
149. Smith EE, Nandigam KRN, Chen Y-W, Jeng J, Salat D, Halpin A, Frosch M, Wendell L, Fazen L, Rosand J, Viswanathan A, Greenberg SM: MRI markers of small vessel disease in lobar and deep hemispheric intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 41. 1933–1938 (2010)
150. Smith EE, Romero JR: Mixed emotions: What to do with patients who have lobar and deep hemorrhages on MRI? *Neurology.* 90. 55–56 (2018)
151. Smith EE, Salat DH, Jeng J, McCreary CR, Fischl B, Schmahmann JD, Dickerson BC, Viswanathan A, Albert MS, Blacker D, Greenberg SM: Correlations between MRI white matter lesion location and executive function and episodic memory. *Neurology.* 76. 1492–1499 (2011)
152. Smith SM: Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp.* 17. 143–155 (2002)
153. Sparacia G, Agnello F, La Tona G, Iaia A, Midiri F, Sparacia B: Assessment of cerebral microbleeds by susceptibility-weighted imaging in Alzheimer's disease patients: A neuroimaging biomarker of the disease. *Neuroradiol J.* 30. 330–335 (2017)
154. Speck O: Warum 7-Tesla-1-H-MRT im Gehirn? *J Neurol Neurochir Psychiatr.* 13. 90–97 (2012).
155. Spincemille P, Anderson J, Wu G, Yang B, Fung M, Li K, Li S, Kovanlikaya I, Gupta A, Kelley D, Benhamo N, Wang Y: Quantitative Susceptibility Mapping: MRI at 7T versus 3T. *J Neuroimaging.* 30. 65–75 (2020)
156. Springer E, Dymerska B, Cardoso PL, Robinson SD, Weisstanner C, Wiest R, Schmitt B, Trattnig S: Comparison of Routine Brain Imaging at 3 T and 7 T. *Invest Radiol.* 51. 469–482 (2016)
157. Stehling C, Wersching H, Kloska SP, Kirchhof P, Ring J, Nassenstein I, Allkemper T, Knecht S, Bachmann R, Heindel W: Detection of asymptomatic cerebral microbleeds: A comparative study at 1.5 and 3.0 T. *Acad Radiol.* 15. 895–900 (2008)
158. Straub S, Stiegeler J, El-Sanousy E, Bendszus M, Ladd ME, Schneider TM: A novel gradient echo data based vein segmentation algorithm and its application for the detection of regional cerebral differences in venous susceptibility. *Neuroimage.* 250. 118931 (2022)

Literaturverzeichnis

159. Subramanian K, Utraiainen D, Ramasamy DP, Sethi SK, Schweser F, Beaver J, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Rajagovindan R, Zivadinov R, Haacke EM: Longitudinal magnetic resonance imaging of cerebral microbleeds in multiple sclerosis patients. *Diagnostics (Basel)*. 10. doi: 10.3390/diagnostics10110942 (2020)
160. Sun H, Seres P, Wilman AH: Structural and functional quantitative susceptibility mapping from standard fMRI studies. *NMR Biomed*. 30 (2017)
161. Takashima Y, Mori T, Hashimoto M, Kinukawa N, Uchino A, Yuzuriha T, Yao H: Clinical correlating factors and cognitive function in community-dwelling healthy subjects with cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 20. 105–110 (2011)
162. Tatsumi S, Shinohara M, Yamamoto T: Direct comparison of histology of microbleeds with postmortem MR images: A case report. *Cerebrovasc Dis*. 26. 142–146 (2008)
163. Thal DR, Griffin WST, Vos RAI de, Ghebremedhin E: Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 115. 599–609 (2008)
164. Theysohn JM, Kraff O, Maderwald S, Barth M, Ladd SC, Forsting M, Ladd ME, Gizewski ER: 7 Tesla MRI of microbleeds and white matter lesions as seen in vascular dementia. *J Magn Reson Imaging*. 33. 782–791 (2011)
165. Tonduti D, Pichiecchio A, Uggetti C, Bova SM, Orcesi S, Parazzini C, Chiapparini L: How to look for intracranial calcification in children with neurological disorders: CT, MRI, or both of them? *Neurol Sci*. 43. 2043–2050 (2022)
166. Tsai H-H, Chen S-J, Tsai L-K, Pasi M, Lo Y-L, Chen Y-F, Tang S-C, Jeng J-S: Long-term vascular outcomes in patients with mixed location intracerebral hemorrhage and microbleeds. *Neurology*. 96. e995-e1004 (2021)
167. Tsai H-H, Pasi M, Tsai L-K, Chen Y-F, Lee B-C, Tang S-C, Fotiadis P, Huang C-Y, Yen R-F, Jeng J-S, Gurol ME: Microangiopathy underlying mixed-location intracerebral hemorrhages/microbleeds: A PiB-PET study. *Neurology*. 92. e774-e781 (2019)
168. Tsushima Y, Endo K: Hypointensities in the brain on T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 35. 140–150 (2006)
169. University of Southern California, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 3 (ADNI3) Protocol. NCT02854033, ATRI-001. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02854033>, zuletzt geprüft am: 20.10.2022.
170. Valenti R, Reijmer YD, Charidimou A, Boulouis G, Martinez SR, Xiong L, Fotiadis P, Jessel M, Ayres A, Riley G, Pantoni L, Edip Gurol M, Greenberg SM, Viswanathan A: Total small vessel disease burden and brain network efficiency in cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci*. 382. 10–12 (2017)
171. van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJM: Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 9. 167–176 (2010)
172. van der Vlies AE, Goos JDC, Barkhof F, Scheltens P, van der Flier WM: Microbleeds do not affect rate of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 79. 763–769 (2012)
173. van Es ACGM, van der Grond J, Craen AJM de, Westendorp RGJ, Bollen ELEM, Blauw GJ, Greenberg SM, van Buchem MA: Cerebral microbleeds and cognitive functioning in the PROSPER study. *Neurology*. 77. 1446–1452 (2011)
174. van Veluw SJ, Charidimou A, van der Kouwe AJ, Lauer A, Reijmer YD, Costantino I, Gurol ME, Biessels GJ, Frosch MP, Viswanathan A, Greenberg SM: Microbleed and microinfarct detection in amyloid angiopathy: A high-resolution MRI-histopathology study. *Brain*. 139. 3151–3162 (2016)

Literaturverzeichnis

175. van Veluw SJ, Frosch MP, Scherlek AA, Lee D, Greenberg SM, Bacskai BJ: In vivo characterization of spontaneous microhemorrhage formation in mice with cerebral amyloid angiopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 41. 82–91 (2021)
176. van Veluw SJ, Scherlek AA, Freeze WM, Ter Telgte A, van der Kouwe AJ, Bacskai BJ, Frosch MP, Greenberg SM: Different microvascular alterations underlie microbleeds and microinfarcts. *Ann Neurol.* 86. 279–292 (2019)
177. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJPE, Hofman A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB, van der Lugt A: Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 357. 1821–1828 (2007)
178. Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, Krestin GP, Breteler MMB, van der Lugt A: Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection. *Radiology.* 248. 272–277 (2008a)
179. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, Krestin GP, Breteler MMB: Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology.* 70. 1208–1214 (2008b)
180. Vinayagamani S, Sheelakumari R, Sabarish S, Senthilvelan S, Ros R, Thomas B, Kesavadas C: Quantitative Susceptibility Mapping: Technical considerations and clinical applications in neuroimaging. *J Magn Reson Imaging.* 53. 23–37 (2021)
181. Walsh DO, Gmitro AF, Marcellin MW: Adaptive reconstruction of phased array MR imagery. *Magn Reson Med.* 43. 682–690 (2000)
182. Wang H-L, Zhang C-L, Qiu Y-M, Chen A-Q, Li Y-N, Hu B: Dysfunction of the blood-brain barrier in cerebral microbleeds: From bedside to bench. *Aging Dis.* 12. 1898–1919 (2021)
183. Wang Y, Liu T: Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn Reson Med.* 73. 82–101 (2015)
184. Wang Y, Spincemaille P, Liu Z, Dimov A, Deh K, Li J, Zhang Y, Yao Y, Gillen KM, Wilman AH, Gupta A, Tsiouris AJ, Kovanlikaya I, Chiang GC-Y, Weinsaft JW, Tanenbaum L, Chen W, Zhu W, Chang S, Lou M, Kopell BH, Kaplitt MG, Devos D, Hirai T, Huang X, Korogi Y, Shtilbans A, Jahng G-H, Pelletier D, Gauthier SA, Pitt D, Bush AI, Brittenham GM, Prince MR: Clinical Quantitative Susceptibility Mapping (QSM): Biometal imaging and its emerging roles in patient care. *J Magn Reson Imaging.* 46. 951–971 (2017)
185. Wardlaw JM, Makin SJ, Valdés Hernández MC, Armitage PA, Heye AK, Chappell FM, Muñoz-Maniega S, Sakka E, Shuler K, Dennis MS, Thrippleton MJ: Blood-brain barrier failure as a core mechanism in cerebral small vessel disease and dementia: Evidence from a cohort study. *Alzheimers Dement.* 13. 634–643 (2017)
186. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, Leeuw F-E de, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, van Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BCM, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M: Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 12. 822–838 (2013)
187. Weishaupt D: *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung.* pp. 182. Springer Verlag. Berlin Heidelberg Dordrecht 2013.
189. Weller RO, Boche D, Nicoll JAR: Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy. *Acta Neuropathol.* 118. 87–102 (2009)

Literaturverzeichnis

190. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, Brown MM, Jäger HR: Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain*. 127. 2265–2275 (2004)
191. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM: Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage*. 45. 173-186 (2009)
192. Wu Y, Chen T: An up-to-date review on cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 25. 1301–1306 (2016)
193. Wu Z, Mittal S, Kish K, Yu Y, Hu J, Haacke EM: Identification of calcification with MRI using Susceptibility-Weighted Imaging: A case study. *J Magn Reson Imaging*. 29. 177–182 (2009)
194. Xu Z, Li F, Xing D, Song H, Chen J, Duan Y, Yang B: A novel imaging biomarker for cerebral small vessel disease associated with cognitive impairment: The Deep-Medullary-Veins Score. *Front Aging Neurosci*. 13. 720481 (2021)
195. Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, Hirotsu T, Uchino A, Nakajima J, Eriguchi M, Nanri Y, Hara M, Horikawa E, Kuroda Y: Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 39. 3323–3328 (2008)
196. Yakushiji Y, Yokota C, Yamada N, Kuroda Y, Minematsu K: Clinical characteristics by topographical distribution of brain microbleeds, with a particular emphasis on diffuse microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 20. 214–221 (2011)
197. Yates PA, Desmond PM, Phal PM, Steward C, Szoek C, Salvado O, Ellis KA, Martins RN, Masters CL, Ames D, Villemagne VL, Rowe CC: Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease. *Neurology*. 82. 1266–1273 (2014)
198. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res*. 17. 37–49 (1982)
199. Zanon Zotin MC, Sveikata L, Viswanathan A, Yilmaz P: Cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment: From diagnosis to management. *Curr Opin Neurol*. 34. 246–257 (2021)
200. Zhang R, Li Q, Zhou Y, Yan S, Zhang M, Lou M: The relationship between deep medullary veins score and the severity and distribution of intracranial microbleeds. *Neuroimage Clin*. 23. 101830 (2019)
201. Zhou D, Liu T, Spincemille P, Wang Y: Background field removal by solving the Laplacian boundary value problem. *NMR Biomed*. 27. 312–319 (2014)
202. Zhou Y, Li Q, Zhang R, Zhang W, Yan S, Xu J, Wang S, Zhang M, Lou M: Role of deep medullary veins in pathogenesis of lacunes: Longitudinal observations from the CIRCLE study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 40. 1797-1805 (2019)
203. Zwanenburg JJ, van Osch MJ: Targeting cerebral small vessel disease with MRI. *Stroke*. 48. 3175–3182 (2017)

Danksagungen

Mein großer Dank gilt Professor Dr. Stefanie Schreiber, meiner Doktormutter, die mir das Thema dieser Arbeit anvertraut und überlassen hat, mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand und das Interesse an der neurologischen Forschung geweckt hat. Danke für Deine immer schnellen Antworten und den Blick fürs große Ganze.

Diese Arbeit wäre ohne Dr. Valentina Perosa nicht möglich gewesen. In unzähligen Meetings, Mails und Videocalls, motivierenden Nachrichten und Gesprächen, die über fachliche Inhalte hinausgingen, hast Du mir gezeigt, wie Forschung funktioniert und wie viel Freude sie bringen kann. Mit Dir habe ich die Höhen und Tiefen des wissenschaftlichen Arbeitens kennen und meistern gelernt. Ich kann Dir nicht genug danken.

Allen Personen, die sich bereit erklärt haben, an unserer Studie teilzunehmen, bin ich für ihre Zeit und Hilfe dankbar.

Bei der der Kommission zur Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses der medizinischen Fakultät möchte ich mich für die Unterstützung im Rahmen meines Promotionsstipendiums bedanken. Dank geht auch an Professor Dr. Hans-Jochen Heinze, der mein erster Kontakt in der Magdeburger Neurologie war sowie Professor Dr. Aiden Haghikia.

Im DZNE Magdeburg habe ich mich dank Renat Yakupov und Cornelia Garz zurechtgefunden. Danke für Eure Unterstützung und Geduld.

Ich bedanke mich bei Frank Schreiber, ohne dessen Hilfe im Hintergrund ich keinen Scan hätte auswerten können. Meinem Doktorbruder und Kommilitonen Dr. Vincent Scheumann will ich für praktische Tipps, Hilfe bei den ersten Schritten und beruhigende Worte danken.

Bei Dr. Hendrik Mattern und Professor Dr. Oliver Speck möchte ich mich für die hilfreichen Erklärungen zur MRT und die geduldigen Antworten auf meine vielen Fragen bedanken. Hendrik, danke für Deine wachen Augen.

Ich bin meinen Freunden dankbar – you know who you are. Bis zu diesen Zeilen war es ein langer Weg und ich schätze mich sehr glücklich, Euch an meiner Seite zu wissen.

Meiner Familie danke ich dafür, dass ihr mich das ganze Studium über (und auch sonst in jeder Lebenslage) mit viel Liebe, Motivation, offenen Armen und empowernden Worten unterstützt habt. Ein großes Glück! Rita, Chrische, Leo, Nicel – Diese Arbeit ist auch dank Euch gelungen.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Zerebrale Mikroblutungen in der 7 Tesla-Magnetresonanztomographie: Eine QSM-Studie

in der Klinik für Neurologie

mit Unterstützung durch Prof. Dr. Stefanie Schreiber und Dr. Valentina Perosa

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Stuttgart, den 24.10.2022

Johanna Rotta

Darstellung des Bildungsweges

Der Bildungsweg ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

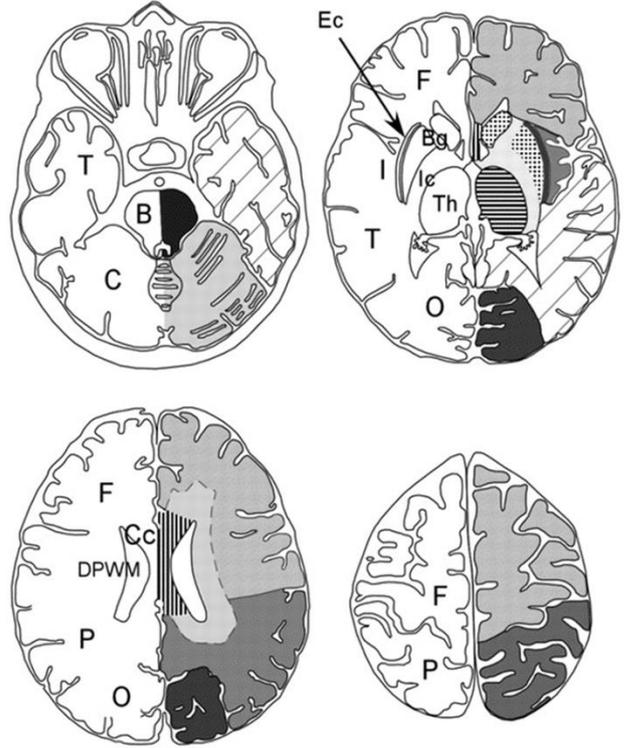
Der Bildungsweg ist in dieser Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Detektion von MB in 3T mit unterschiedlicher Echozeit	8
Abbildung 2: MRT-Prozessierung und -analyse	19
Abbildung 3: Untersuchte Subgruppen der verschiedenen MRT-Analysen	21
Abbildung 4: Ablauf der MRT-Analysen zu Kalzifizierungen und MB mit venöser Verbindung	22
Abbildung 5: Darstellung von Kalzifizierungen und MB mit venöser Verbindung	23
Abbildung 6: Gesamtanzahl der Mikroblutungen in der 7 Tesla QSM-MRT.....	26
Abbildung 7: 3T-MRT-Aufnahmen einer Kontrollperson in T2*-w und QSM.....	27
Abbildung 8: Vergleich einer 7T-MRT eines CAA-Patienten in T2*-w und QSM	28
Abbildung 9: QSM-MRT eines Patienten mit gemischtem Blutungsmuster.....	29
Abbildung 10: Neuklassifizierung der Kohorte nach Anwendung von 7T QSM im Vergleich zu 3T T2*-w	30
Abbildung 11: Kalzifizierungen	31
Abbildung 12: 7T-MRT eines CAA-Patienten in T2*-w und QSM	32
Abbildung 13: Kalzifizierungen/MBges 7T T2*	33
Abbildung 14: MB mit venöser Verbindung	34
Abbildung 15: Venöse MB in den einzelnen CSVD-Subgruppen.....	35
Abbildung 16: Dreidimensionale Visualisierung des zerebralen venösen Systems eines CSVD- Patienten	35
Tabelle 1: Demographische Daten der untersuchten Kohorte basierend auf der Ursprungsklassifizierung (3T T2*-MRT).....	13
Tabelle 2: MRT-Parameter der 3T- und 7T-Aufnahmen	16
Tabelle 3: Intraklassenkorrelationskoeffizient (ICC) mit 95%-Konfidenzintervall.	20
Tabelle 4: kardiovaskuläres Risikoprofil der einzelnen Subgruppen	25
Tabelle 5: Anzahl Mikroblutungen in den einzelnen Subgruppen.....	37
Tabelle 6: Spearman-Korrelationskoeffizienten r_s für Mikroblutungen in 7T QSM und neuropsychologische Testergebnisse.....	37

Anhang

		DEFINITE	
		R	L
Infratentorial TOTAL	Brainstem (B)		
	Cerebellum (C)		
Deep TOTAL	Basal Ganglia (Bg)*		
	Thalamus (Th)		
	Internal Capsule (Ic)		
	External Capsule (Ec)		
	Corpus Callosum (Cc)		
	Deep and periventricular WM (DPWM)		
Lobar** TOTAL	Frontal (F)		
	Parietal (P)		
	Temporal (T)		
	Occipital (O)		
	Insula (I)		
	TOTALS		



* (Caudate, Lentiform), **Lobar regions include cortex and subcortical white matter

Anhang 1: Modifizierte Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) nach Gregoire et al. 2009

Anhang

Anhang 2: Übersicht der Gruppenunterschiede in der MB-Detektion. Signifikante Werte sind mit folgenden Symbolen gekennzeichnet: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$; ns = nicht signifikant.

	Lokalisation	Gruppenunterschiede	***	**	*	ns
7T QSM n = 51	Gesamt-MB	CSVD > CON	x			
		CAA > CON	x			
		Misch > CON		x		
	Lobäre MB	CAA > HA		x		
		CAA > CON	x			
		Misch > CON			x	
	Tiefe MB	Misch > CON		x		
	Infratentorielle MB	Misch > CON	x			
		Misch > CAA		x		
3T QSM vs. T2*-w n = 27	Gesamt-MB	3T QSM > 3T T2*-w		x		
	Lobäre MB	3T QSM > 3T T2*-w			x	
	Tiefe MB					x
	Infratentorielle MB					x
7T QSM vs. T2*-w n = 51	Gesamt-MB	7 T QSM > 7T T2*-w	x			
		CSVD: 7T QSM > 7T T2*-w		x		
		CON: 7T QSM > 7T T2*-w	x			
	Lobäre MB		x			
	Tiefe MB					x
	Infratentorielle MB					x
T2*-w 3T vs. 7T n = 48	Gesamt-MB	7T T2*-w > 3T T2*-w		x		
	Lobäre MB	7T T2*-w > 3T T2*-w		x		
	Tiefe MB					x
	Infratentorielle MB					x
QSM 3T vs. 7T n = 27	Gesamt-MB	7T QSM > 3T QSM	x			
	Lobäre MB	7T QSM > 3T QSM		x		
	Tiefe MB	7T QSM > 3T QSM			x	
	Infratentorielle MB					x
3T T2*-w vs. 7T QSM n = 48	Gesamt-MB	7T QSM > 3T T2*-w	x			
	Lobäre MB	7T QSM > 3T T2*-w	x			
	Tiefe MB					x
	Infratentorielle MB					x

Anhang

Proband Nr.	M / W	Alter bei 7T-MRT	CSVD Subgruppe (basierend auf 3T T2*-w)	Neu-Klassifizierung (basierend auf 7T QMS)	cSS	ICH	Lobäre MB _{ges}	Tiefe MB _{ges}	Infra-tentorielle MB _{ges}	Gesamt-MB (MB _{ges})	Lobäre MB _{ven}	Tiefe MB _{ven}	Infra-tentorielle MB _{ven}	Gesamt-MB _{ven}	Neuropsy. Status
1	W	74,8	Probable CAA				88	0	0	88	23	0	0	23	KN
2	W	79,1	Probable CAA	Misch		Lobäre ICH	6	3	0	9	3	0	0	3	MCI
3	M	76,2	Probable CAA		ja		168	0	0	168	14	0	0	14	Demenz
4	M	60,3	Probable CAA	Misch			26	4	10	40	10	0	4	14	MCI
5	W	64,3	Probable CAA	Misch	ja	Lobäre ICH	6	0	1	7	0	0	1	1	KN
6	W	75,1	Probable CAA	Misch	ja		3	1	0	4	0	0	0	0	KN
7	M	78,8	Probable CAA	Misch		Lobäre ICH	10	6	2	18	0	0	0	0	Demenz
8	M	64,2	Probable CAA				13	0	0	13	4	0	0	4	KN
9	M	79,7	HA	Misch		Tiefe ICH	6	5	0	11	0	0	1	1	KN
10	M	76,8	HA	<i>(nicht berechnet)</i>			0	1	0	1	0	0	0	0	KN
11	M	74,1	HA	Mischpathologie			1	0	2	3	1	0	0	1	KN
12	M	76,0	HA	<i>(nicht berechnet)</i>			0	0	1	1	0	0	0	0	KN
13	M	75,3	HA	<i>(nicht berechnet)</i>			1	0	2	3	0	0	0	0	KN

Anhang

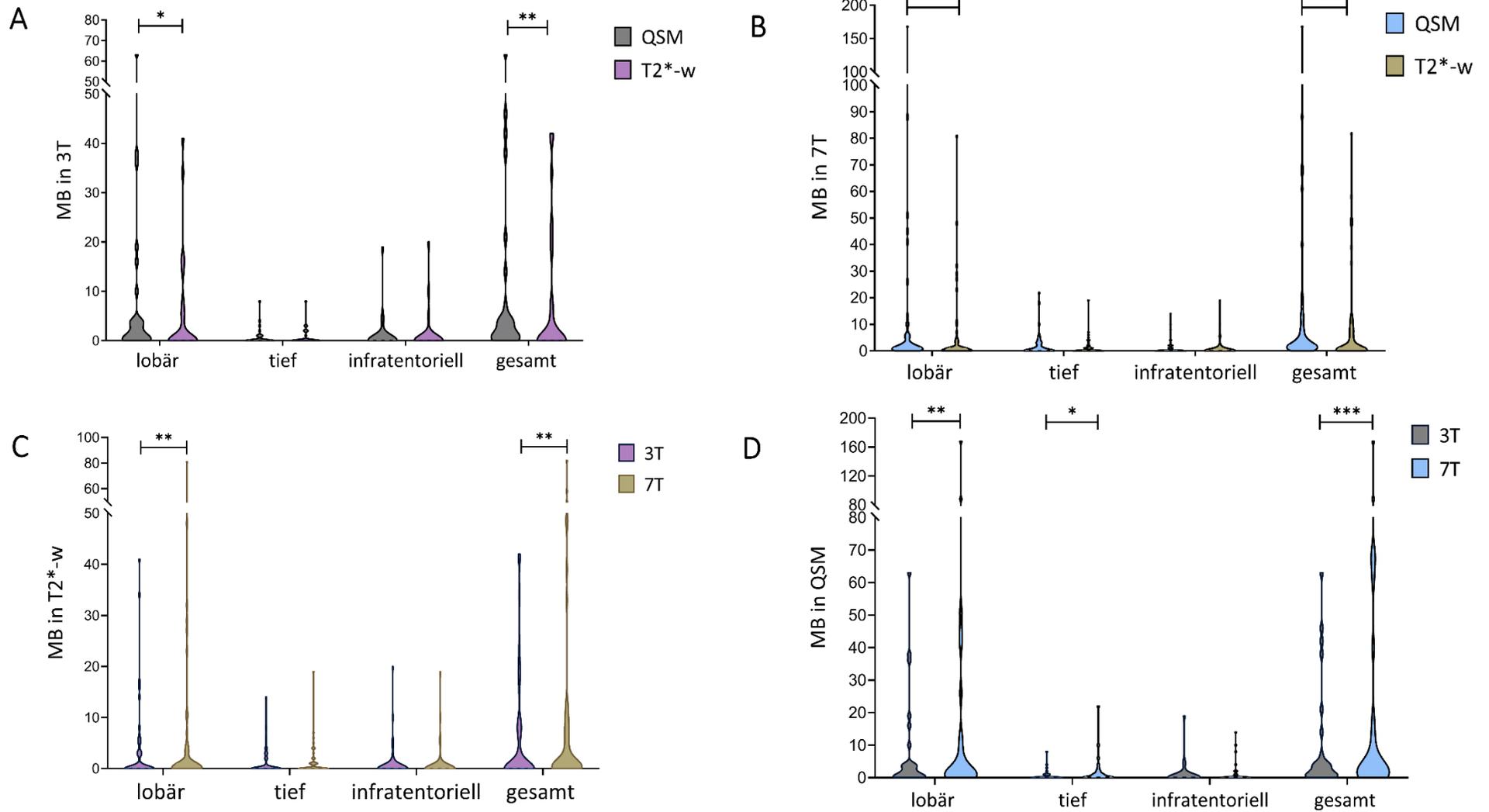
14	M	73,3	Misch		41	22	4	67	5	2	0	7	KN
15	M	76,6	Misch		1	5	2	8	1	0	0	1	Demenz
16	M	61,1	Misch		45	10	14	69	10	2	1	13	KN
17	M	72,5	Misch		51	2	8	61	6	0	1	7	KN
18	W	74,4	Misch		5	4	4	13	1	0	0	1	MCI
19	W	66,5	Misch		10	3	3	16	2	0	0	2	KN
20	M	68	Misch		1	0	0	1	1	0	0	1	MCI
21	M	66,5	CON	Possible CAA	1	0	0	1	0	0	0	0	KN
22	W	69,2	CON	Probable CAA	2	0	0	2	0	0	0	0	KN
23	W	81,1	CON	HA	0	1	0	1	0	0	0	0	KN
24	W	76,7	CON	Possible CAA	1	0	0	1	0	0	0	0	KN
25	M	89,4	CON		0	0	0	0	0	0	0	0	KN
26	M	70,1	CON	Misch	2	1	0	3	0	0	0	0	KN
27	M	78	CON	Misch	1	3	0	4	0	0	0	0	KN
28	M	55,6	CON		0	0	0	0	0	0	0	0	KN
29	M	78,6	CON	Misch	1	1	0	2	0	0	0	0	KN
30	W	70,7	CON	HA	0	2	0	2	0	0	0	0	KN
31	W	74,8	CON	Possible CAA	1	0	0	1	0	0	0	0	KN
32	M	77,7	CON	Possible CAA	1	0	0	1	1	0	0	1	KN
33	M	75,3	CON	Possible CAA	1	0	0	1	0	0	0	0	(nicht erhoben)

Anhang

34	W	76,8	CON	Probable CAA		2	0	0	2	1	0	0	1	KN
35	W	77,2	CON	Possible CAA		1	0	0	1	0	0	0	0	KN
36	W	48,5	CON	Possible CAA		1	0	0	1	0	0	0	0	KN
37	M	71,6	CON	Probable CAA		3	0	0	3	0	0	0	0	KN
38	M	68,8	CON	Mischpathologie		3	3	0	6	0	1	0	1	KN
39	W	68,3	CON	Mischpathologie		2	0	2	4	0	0	0	0	KN
40	W	65,8	CON			0	0	0	0	0	0	0	0	KN
41	M	62,2	CON	Mischpathologie		1	3	0	4	0	0	0	0	KN
42	M	50,6	CON	Possible CAA		1	0	0	1	0	0	0	0	<i>(nicht erhoben)</i>
43	M	70,3	CON	Probable CAA		2	0	0	2	0	0	0	0	KN
44	M	64,4	CON			0	0	0	0	0	0	0	0	KN
45	M	69	CON	Probable CAA		5	0	0	5	0	0	0	0	KN
46	M	73,2	CON			0	0	0	0	0	0	0	0	KN
47	W	45,1	CON			0	0	0	0	0	0	0	0	KN
48	W	79,0	CON	HA		0	1	1	2	0	0	0	0	KN
49	M	71,2	CON	HA		0	1	0	1	0	0	0	0	KN
50	M	58,6	CON	Mischpathologie		2	18	1	21	0	0	0	0	<i>(nicht erhoben)</i>
51	W	65,9	CON	Possible CAA		1	0	0	1	0	0	0	0	KN
Σ						517	100	57	674	83	5	8	96	

Anhang 3: Detaillierte Informationen zu den Studienteilnehmern. Aufgeführt werden Geschlecht, Alter zum Zeitpunkt der 7T-MRT, Ursprungsklassifizierung, Neuklassifizierung, Anzahl an MB in 7T QSM, Anzahl an MBven in 7T QSM und neuropsychologischer Status. (Tab. in abgeänderter Form publiziert in Rotta et al. 2021)

Anhang



Anhang 4: Unterschiede in der Anzahl von Mikroblutungen, aufgeschlüsselt für die einzelnen Hirnlokalisationen und Gesamtzahl. Signifikante Gruppenunterschiede sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$ markiert. **A:** 3T T2*-w und 3T QSM, **B:** 7T in T2*-w und QSM, **C:** T2*-w in 3T und 7T, **D:** QSM in 3T und 7T

Anhang

Anhang 5: Übersicht über die Anzahl an MB (Median) in den verschiedenen Hirnlokalisationen und Gesamtzahl. Signifikante Unterschiede sind mit * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; * $p \leq 0,001$ markiert.**

	Mdn QSM	Mdn T2*-w	Statistik
QSM vs. T2*-w in 3T			
Lobär	2	0	$z = -2,51$, $p = 0,012^*$, $r = 0,34$
Tief	0	0	$z = 0,052$, $p = 0,959$, $r = 0,007$
Infratentoriell	0	0	$z = 0,052$, $p = 0,959$, $r = 0,007$
Gesamt	2	0	$z = -2,72$, $p = 0,006^{***}$, $r = 0,37$

	Mdn QSM	Mdn T2*-w	Statistik
QSM vs. T2*-w in 7T			
Lobär	1	1	$z = 4,14$, $p \leq 0,001^{***}$, $r = 0,41$
Tief	0	0	$z = 1,94$, $p = 0,052$, $r = 0,19$
Infratentoriell	0	0	$z = 1,55$, $p = 0,121$, $r = 0,15$
Gesamt	2	1	$z = 4,32$, $p \leq 0,001^{***}$, $r = 0,43$
Gesamt CSVD-Gruppe	12	9	$z = 2,72$, $p = 0,007^{**}$, $r = 0,43$
Gesamt CON-Gruppe	1	0	$Z = 3,68$, $p \leq 0,001^{***}$, $r = 0,47$

	Mdn 7T	Mdn 3T	Statistik
3T vs. 7T in T2*-w			
Lobär	1	0	$z = 3,14$, $p = 0,002^{**}$, $r = 0,32$
Tief	0	0	$z = 0,12$, $p = 0,909$, $r = 0,012$
Infratentoriell	0	0	$z = -0,21$, $p = 0,832$, $r = -0,022$
Gesamt	1	0	$z = -2,65$, $p = 0,008^{**}$, $r = 0,27$

	Mdn 7T	Mdn 3T	Statistik
3T vs. 7T in QSM			
Lobär	2	2	$z = 2,63$, $p = 0,009^{**}$, $r = 0,36$
Tief	0	0	$z = 1,98$, $p = 0,048^*$, $r = 0,27$
Infratentoriell	0	0	$z = 1,25$, $p = 0,212$, $r = 0,17$
Gesamt	2	2	$z = 3,19$, $p = 0,001^{***}$, $r = 0,43$

	Mdn 3T T2*-w	Mdn 7T QSM	Statistik
3T T2*-w vs. 7T QSM			
Lobär	0	1	$z = -4,65$, $p \leq 0,001^{***}$, $r = -0,47$
Tief	0	0	$z = -1,15$, $p = 0,250$, $r = -0,12$
Infratentoriell	0	0	$z = -1,13$, $p = 0,260$, $r = 0,12$
Gesamt	0	2,5	$z = -4,49$, $p \leq 0,001^{***}$, $r = -0,46$

Anhang

Anhang 6: Übersicht der MB in 7T QSM für die einzelnen Hirnlokalisationen und je Subgruppe.

Angegeben sind Median und Spannweite. Signifikante Subgruppenunterschiede sind aufgeführt und mit * markiert. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$. (Tab. aus Rotta et al. 2021)

	CAA (n = 8)	HA (n = 5)	Mischpathologie (n = 7)	Kontrollen (n = 31)	Gruppenunterschiede
Lobäre MB	11,5 (3-168)	0 (0-6)	10 (1-51)	1 (0-5)	H(3) = 23,34, p ≤ 0,001 CAA>HA**, CAA>CON***, Misch>CON*
Tiefe MB	0,5 (0-6)	0 (0-5)	4 (0-22)	0 (0-18)	H(3) = 11,02, p = 0,012 Misch>CON**
Infra- tentorielle MB	0 (0-10)	1 (0-2)	4 (1-14)	0 (0-2)	H(3) = 27,36, p ≤ 0,001 Misch>CON***, Misch>CAA*
Gesamt-MB (MB_{ges})	15,5 (4-168)	2 (1-11)	16 (2-69)	1 (0-21)	H(3) = 24,6, p ≤ 0,001 CAA>CON***, Misch>CON**

Anhang 7: Anzahl der gezählten Kalzifizierungen in 7T QSM und (Sub)Gruppenunterschiede.

Signifikante Ergebnisse sind wie folgt markiert: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

		Gruppenunterschiede
Kalzifizierungen 7T QSM	Gesamtzahl	U = 486, z = 4,15, p ≤ 0,001***
	CSVD (Mdn = 1) vs. CON (Mdn = 0)	
	Subgruppenunterschiede	H(3) = 18,23, p ≤ 0,001*** Misch>CON, p = 0,007** HA>CON, p = 0,023*

Anhang 8: Anzahl an Kalzifizierungen in 7T QSM in der Gesamtkohorte. Diese wurden mit den jeweiligen als MB gewerteten Läsionen in 7T T2*-w verglichen und das entsprechende Verhältnis der Kalzifizierungen an den MB gebildet.

	Kalzifizierungen in 7T QSM	MB in 7T T2*-w	Verhältnis Kalzifizierungen/MB _{ges} 7T T2*
Gesamt	29	415	6,9 %
Lobär	11	302	3,6 %
Tief	3	67	4,5 %
Infratentoriell	15	46	32,6 %

Anhang 9: Mittelwert und Standardabweichung [SD] des Verhältnisses Kalzifizierungen/MB pro Subgruppe. Signifikante Gruppenunterschiede sind wie folgt gekennzeichnet: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

	CAA	HA	Misch-pathologie	CON	Gruppenunterschiede
Kalzifizierungen/MB _{ges} 7T T2* % [SD]	8,5 [5,1]	62,5 [23,0]	25,5 [13,5]	10 [5,8]	H(3) = 16,62, $p = 0,001$ *** HA>CON**, Misch>CON*

Anhang 10: Übersicht der MB mit venöser Verbindung in 7T QSM für die einzelnen Hirnlokalisationen und je Subgruppe. Für die Anzahl der MB in den einzelnen Lokalisationen ist der Median mit Spannweite angegeben. Für das Verhältnis MB_{ven}/MB_{ges} wurde der Mittelwert mit Standardabweichung erhoben. Signifikante Subgruppenunterschiede sind aufgeführt und wie folgt markiert: * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$.

	CAA (n = 8)	HA (n = 5)	Mischpathologie (n = 7)	Kontrollen (n = 31)	Gruppenunterschiede
Lobäre MB _{ven}	3,5 (0-23)	0 (0-1)	2 (1-10)	0 (0-1)	H(3) = 29,67, $p \leq 0,001$ CAA>CON**, Misch>CON***, Misch>HA*
Tiefe MB _{ven}	0	0	0 (0-2)	0 (0-1)	H(3) = 7,92, $p = 0,048$ Post-hoc-Tests nicht signifikant
Infratentorielle MB _{ven}	0 (0-4)	0 (0-1)	0 (0-1)	0	H(3) = 8,65, $p = 0,034$ Post-hoc-Tests nicht signifikant
Gesamt MB _{ven}	3,5 (0-23)	0 (0-1)	2 (1-13)	0 (0-1)	H(3) = 29,73, $p \leq 0,001$ CAA>CON***, Misch>CON***
MB _{ven} /MB _{ges} % Mittelwert [+/-SD]	19 [15]	9 [14]	18 [15]	5 [20]	H(3) = 21,33, $p \leq 0,001$ CAA>CON**, Misch>CON***